

## 複雑性尿路感染症治療における薬剤投与法の違いによる治療効果の検討

—Cefotetan (YM 09330) 1g×2回/日と2g×1回/日投与による比較試験—

熊本悦明\*・西尾 彰

札幌医科大学泌尿器科

黒田 一 秀

旭川医科大学泌尿器科

辻 一 郎

北海道大学医学部泌尿器科

舟 生 富 寿

弘前大学医学部泌尿器科

大 堀 勉

岩手医科大学泌尿器科

土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科

折 笠 精 一

東北大学医学部泌尿器科

鈴 木 騏 一

山形大学医学部泌尿器科

白 岩 康 夫

福島医科大学泌尿器科

小 川 秋 實

信州大学医学部泌尿器科

阿 曾 佳 郎

浜松医科大学泌尿器科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科

(\*:執筆者)

(昭和58年3月25日受付)

1) 複雑性尿路感染症に対し cefotetan 1g 2回/日, 2g 1回/日 5日間投与し, 投与法の違いによる臨床効果, 細菌尿, 膿尿に対する効果の差を検討した。

2) 治療成績を検討した症例は 1g 2回 69例, 2g 1回 77例であった。それらの背景因子を分析すると全体として高齢者が多くカテーテル留置例が 60%, 複数菌感染例 47% であり, かな

り複雑性が強い尿路感染症例であった。

ただ、2群間には背景因子分布に有意差はなかった。同群における UTI 薬効評価基準による有効率をまとめると次表のごとくである。

|      | 総合臨床効果 | 細菌学的効果 | 膿尿効果 |
|------|--------|--------|------|
| 1g×2 | 67%    | 59%    | 57%  |
| 2g×1 | 57%    | 48%    | 52%  |

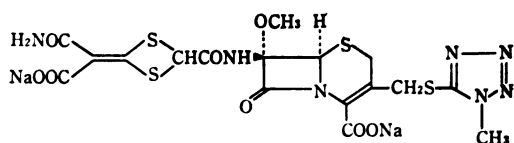
推計学的にはすべての効果において有意の差は認められていない。しかし、総合臨床効果において 1g 2 回法がやや優っているかのごとき結果となっている。

主治医判定によると臨床効果は、1g 2 回で 59%、2g 1 回で 48% となっており、UTI 薬効評価基準の上記の有効率より両群ともほぼ 10% 程度低くなっている。

3) 副作用および臨床検査成績において特記すべき異常は認められなかった。

最近第 3 世代の cephem 系抗生物質の開発が盛んになってきているが、その一連の流れの中で山之内製薬中央研究所でより新しいセファマイシン系抗生物質で Fig. 1 のごとき構造式を有する cefotetan<sup>1)</sup> (YM 09330) が開発され臨床検討されるようになった。

Fig. 1 Chemical structure of cefotetan (YM 09330)



本剤は複雑性尿路感染症の原因菌として近年増加傾向ありとされている、*Serratia*, インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などのグラム陰性菌に比較的強い抗菌活性を有するという data<sup>2)</sup> がある。すなわち、各種細菌に対する MIC 50% および MIC 80% をまとめると Table 1 のごとくである。

一方本剤の排泄パターンは尿中排泄が良好で 24 時間で約 80% が尿中に回収されていることと血中濃度の半減期が約 3 時間とその持続時間が極めて長いことため尿中濃度をかなり長時間有効濃度に保持できるという特徴<sup>2)</sup> をもっている。

その特徴を考えれば通常使用基準である 1 日 2 回の投与は必ずしも必要なく、1 日 1 回投与でもかなり臨床治療効果が期待できるのではないかと推測できる。そこで、その点を実際の臨床で検討する目的で 1g 1 日 2 回投与と 2g 1 日 1 回投与により複雑性尿路感染症を治療し同群間の治療効果、有効性を well controlled study により比較評価したので、以下その成績について報告する。

## 1. 対象および検討方法

### 1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件は UTI 薬効評価基準の対象規定にそった投薬前の尿所見が膿尿 5 コ/hpf 以上、細菌尿 10<sup>4</sup> CFU/ml 以上のものとした。

治療対象症例は本研究に参加した 11 大学およびその関連病院に、昭和 55 年 11 月から昭和 56 年 7 月の間に入院した 16 歳以上の患者とした。

### 2. 供用薬剤

Cefotetan 1.0g を含有するバイアルと 2.0g を含有するバイアルを用い、1 症例分を外観上識別不能な白箱に収め、白箱のおもてに薬剤の割付番号を付し、割付番号の若い順番に使用した。

薬剤の割付けは、あらかじめコントローラーが乱数表により無作為に行ない、薬剤照合表は、コントローラーが検討期間終了まで厳重に保管した。

薬剤の含量試験は、薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、臨床検討前後の 2 回にわたって国立予防衛生研究所において行なった。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

| Organisms                      | MIC <sub>50%</sub> | MIC <sub>80%</sub> |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| <i>E.coli</i>                  | 0.39               | 0.78               |
| <i>K.pneumoniae</i>            | 0.2                | 0.39               |
| Indole positive <i>Proteus</i> | 0.39               | 3.13               |
| <i>E.cloacae</i>               | 6.25               | 100                |
| <i>C.freundii</i>              | 1.56               | 100                |
| <i>Serratia</i>                | 3.13               | 25                 |

μg/ml, 10<sup>6</sup> cells/ml  
(YM09330 New drug symposium<sup>2)</sup>)

### 3. 投与方法

1g または 2g のバイアルを生食 100ml に溶解し約 30 分間で点滴静注した。1日 2g 1回投与法は朝1回、1日 1g 2回投与法は朝夕2回の投与を行なった。

### 4. 臨床効果判定

先に述べた患者条件に違反した症例、投薬期間中に他の抗菌剤が併用された症例、その他効果判定委員会において除外脱落と認められた症例は脱落として臨床効果の判定対象より除外した。

臨床所見の検討は投薬開始日と5日間投薬終了後の翌日および翌々日の3回にわたり尿中白血球および細菌所見を対象として行なったが臨床効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準に従い5日間投与翌日の膿尿と細菌尿の所見についてのみ施行した。

また、主治医による総合判定もそれぞれの症例において行ない、上述の評価成績の比較検討を行なった。なお、主治医判定は excellent, good, fair, poor の4段階評価を用いた。

### 5. 分離菌の同定および MIC の測定

細菌は輸送用寒天培地(ウリカルト)に尿を drip したものを東京総合臨床検査センター研究部に送り、同定、MIC 測定を行なった。

### 6. 有用性および副作用の検討

薬剤の有効性と副作用などを総合して、治療担当医が有用性を判定した。この場合、現時点で最も望ましいと考えられる抗生物質を 100 点とし、1症例ごとにどのくらい望ましさを満たしているかで評価することとした。

副作用については除外脱落症例も含めて可能な限り検討を行なった。

### 7. 統計的解析

結果の解析は、順序量に関しては U 検定、分割表に関しては YATES の修正つき  $\chi^2$  検定、FISHER の直接法、関連については SPEARMAN の順位相関を用いた。危険率は両側を採用し、有意水準は  $P < 0.05$  をもって差ありとした。

## II. 成 績

### 1. 供用薬剤の含量試験

臨床検討開始前および終了後の2回にわたって行なわれた両薬剤の含量試験の結果では、いずれも規定の 90~120% の範囲内にあり基準に合致するものであることが確認された。

### 2. 尿中薬剤濃度の 24 時間における消長

(Fig. 2)

本剤 1g 朝夕2回投与の場合、2g 朝1回投与の場合との尿中薬剤濃度の 24 時間の経過中の消長を健康成人の volunteer 各4名において検討した。

Fig. 2 に示すごとく、2g 投与群では、ピーク値 5,796  $\mu\text{g/ml}$  となり夜間尿中では濃度が 151  $\mu\text{g/ml}$ 、翌朝の尿でも 131  $\mu\text{g/ml}$  となっている。その濃度は尿中分離菌 MIC の分布からみてかなり高いものであり臨床効果も充分期待できるものと推定した。1g 2回投与群ではピーク値は 3,263  $\mu\text{g/ml}$  で 2g 投与群のほぼ半分と低いが、尿中最低濃度(次回注射直前の 8~12 時間尿)は 238  $\mu\text{g/ml}$  と、2g 1回投与群のほぼ2倍になっている<sup>2)</sup>。

Fig. 3 Number of cases subject to analysis

Fig. 2 Concentration of cefotetan in urine

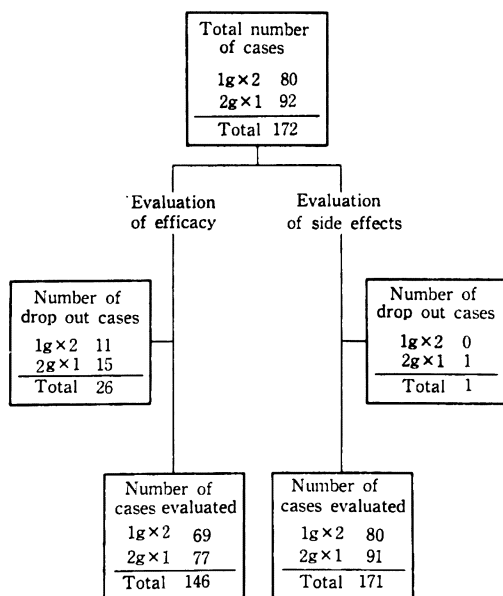
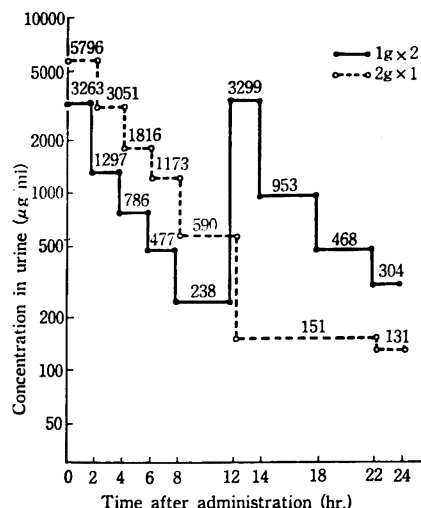


Table 2 Background characteristics I

| Characteristic                            |                     |           | 1g×2 | 2g×1 | Statistical analysis             |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------|------|------|----------------------------------|
| Sex                                       | Male                |           | 51   | 64   | $\chi^2=1.843$                   |
|                                           | Female              |           | 18   | 13   | N.S.                             |
| Age                                       | 16~19               |           | 0    | 4    | $Z=0.378$<br>N.S.                |
|                                           | 20~29               |           | 2    | 2    |                                  |
|                                           | 30~39               |           | 3    | 2    |                                  |
|                                           | 40~49               |           | 10   | 4    |                                  |
|                                           | 50~59               |           | 12   | 9    |                                  |
|                                           | 60~69               |           | 13   | 20   |                                  |
|                                           | 70~79               |           | 29   | 36   |                                  |
| Body weight<br>(kg)                       | ~<40                |           | 6    | 5    | $Z=0.775$<br>N.S.                |
|                                           | 40≤~<60             |           | 37   | 49   |                                  |
|                                           | 60≤~                |           | 23   | 19   |                                  |
|                                           | Unknown             |           | 3    | 4    |                                  |
| Diagnosis of<br>infection                 | Cystitis            |           | 37   | 38   | $\chi^2=1.500$<br>(df=3)<br>N.S. |
|                                           | Pyelonephritis      |           | 28   | 35   |                                  |
|                                           | Post-prostatectomy  |           | 3    | 4    |                                  |
|                                           | Others              |           | 1    | 0    |                                  |
| Type of<br>infection<br>(UTI<br>grouping) | Single<br>infection | 1st group | 19   | 22   | $\chi^2=1.090$<br>(df=5)<br>N.S. |
|                                           |                     | 2nd group | 2    | 2    |                                  |
|                                           |                     | 3rd group | 6    | 5    |                                  |
|                                           |                     | 4th group | 11   | 9    |                                  |
|                                           | Mixed<br>infection  | 5th group | 21   | 25   |                                  |
|                                           |                     | 6th group | 10   | 14   |                                  |
| Catheter                                  | Not indwelt         |           | 29   | 30   | $\chi^2=0.142$                   |
|                                           | Indwelt             |           | 40   | 47   | N.S.                             |
| Grade of<br>pyuria<br>(cells/HPF)         | ±(5~9)              |           | 3    | 7    | $Z=1.491$<br>$P=0.1359$          |
|                                           | +(10~29)            |           | 21   | 24   |                                  |
|                                           | #                   |           | 10   | 18   |                                  |
|                                           | ‡                   |           | 35   | 28   |                                  |
| S-Cr                                      | Normal              |           | 57   | 68   | $\chi^2=0.0722$<br>N.S.          |
|                                           | Abnormal            |           | 5    | 5    |                                  |
|                                           | Unknown             |           | 7    | 4    |                                  |
| Function of<br>the kidney                 | Normal              |           | 55   | 69   | $\chi^2=2.787$                   |
|                                           | Abnormal            |           | 14   | 8    | $P=0.0950$                       |

Table 3 Background characteristics II  
(Clinical isolates)

| Organisms  |                                           | Drug          | No. of strains | MIC <sub>50%</sub><br>( $\mu$ g/ml) | MIC <sub>80%</sub><br>( $\mu$ g/ml) | Test      |
|------------|-------------------------------------------|---------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| G(+) cocci | <i>S.faecalis</i>                         | 1g $\times$ 2 | 17             | 400                                 | 400                                 | N.S.      |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 14             | 400                                 | 800                                 |           |
|            | Other GPC                                 | 1g $\times$ 2 | 5              | 25                                  | 50                                  | N.S.      |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 7              | 6.25                                | 50                                  |           |
|            | Subtotal                                  | 1g $\times$ 2 | 22             | 200                                 | 400                                 | —         |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 21             | 200                                 | 800                                 |           |
| G(−) rods  | <i>E.coli</i>                             | 1g $\times$ 2 | 15             | 0.1                                 | 0.19                                | N.S.      |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 12             | 0.1                                 | 0.19                                |           |
|            | <i>Klebsiella</i>                         | 1g $\times$ 2 | 10             | 0.19                                | 0.39                                | N.S.      |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 9              | 0.1                                 | 0.19                                |           |
|            | <i>Proteus</i>                            | 1g $\times$ 2 | 13             | 1.56                                | 3.13                                | P=0.2377  |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 22             | 0.39                                | 1.56                                |           |
|            | <i>Enterobacter</i><br><i>Citrobacter</i> | 1g $\times$ 2 | 1              | 50                                  | 50                                  | P=0.0191  |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 9              | 3.13                                | 50                                  |           |
|            | <i>Serratia</i>                           | 1g $\times$ 2 | 20             | 25                                  | 50                                  | P=0.5435  |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 27             | 25                                  | 200                                 |           |
|            | <i>P.aeruginosa</i>                       | 1g $\times$ 2 | 7              | 400                                 | 800<                                | P=0.3466  |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 13             | 400                                 | 800                                 |           |
|            | Other<br><i>Pseudomonas</i>               | 1g $\times$ 2 | 11             | 100                                 | 200                                 | P=0.0217F |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 3              | 50                                  | 50                                  |           |
|            | Other<br>NF-GNR                           | 1g $\times$ 2 | 14             | 50                                  | 400                                 | P=0.1505  |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 8              | 100                                 | 100                                 |           |
|            | Subtotal                                  | 1g $\times$ 2 | 91             | 12.5                                | 100                                 |           |
|            |                                           | 2g $\times$ 1 | 103            | 3.13                                | 200                                 |           |
| Total      | 1g $\times$ 2                             | 113           | 25             | 200                                 |                                     |           |
|            | 2g $\times$ 1                             | 124           | 25             | 200                                 |                                     |           |

### 3. 検討症例

薬剤投与を行なった複雑性尿路感染症症例は Fig. 3 に示したように 1g 2回群 80 例, 2g 1回群 92 例, 合計 172 例であった。除外脱落症例が 1g 2回群に 11 例, 2g 1回群に 15 例あり, 背景因子の検討, 臨床効果の判定がなされたのはそれぞれ 69 例と 77 例である。

### 4. 背景因子

治療効果の検討対象とした 1g 2回群 69 例, 2g 1回群 77 例について各種背景因子をまとめると Table 2 のごとくなる。

全体として, 高齢者が多いこと, カテーテル留置例が 60%, 複数菌感染例が 48% であるなど, かなり複雑性の強い尿路感染症群であるといえるが, ただ 2群間にはそれら背景因子の分布に有意差はなかった。

### 5. 分離菌菌種分布

対象症例から分離された菌の種別分布をまとめると Table 3 のごとくなる。2群間で, *Enterobacter* & *Citrobacter*, other *Pseudomonas* の分布に有意差を認めたが全体としては菌種分布に著しい差はないと考えられる。

*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, NF-GNR のいわゆる弱毒菌群の, 全分離菌種数に対して占める割合は 116/237 と 50% であった。

分離菌の菌種別 MIC 分布に両投与群間で差がないことから, 両群を合わせた菌種別 MIC 分布を Table 4 (A, B) に示したが, 全分離菌株における MIC 50% ( $10^6$  CFU/ml) は 25  $\mu$ g/ml であった。この data や弱毒菌が多いことなどは今回の対象例の尿路感染症の複雑性の高さを示すもう一つの証左といえる所見である。

### 6. 臨床効果

#### (i) UTI 薬効評価基準による総合臨床効果判定

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果判定とさらに対象症例をタイプ別に分類して効果を検討したものをまとめると Table 5, 6, 7, 8 のごとくであった。これら Table 内における 2群間の治療効果比較成績では, すべて有意差はなかった。

以上の data を 2群間比較という立場から総合治療効果をまとめ直して検討すると Table 9 のごとくなる。

有効率は 1g 2回投与群 67%, 2g 1回投与群 57% であり, やや 1g 2回投与群が良好な成績を示してはいるが推計学的には有意差は認められない。

なお, 臨床効果をカテーテルの有無に分けて検討してみると, カテーテル非留置例では 1g 2回投与群の有効率 79%, 2g 1回投与群 63% であり, カテーテル留置例 1g 2回投与群 58%, 2g 1回投与群 53% であった。ともに推計学的に 2群の有効率間に有意差は認められな

かったが, カテーテル非留置例においては 1g 2回投与群の有効率は 2g 1回投与群より 15% も高いという所見を得た。

#### (ii) 細菌尿効果および膿尿効果 (UTI 薬効評価基準による)

総合臨床効果判定の指標となる細菌尿効果および膿尿効果をそれぞれ検討すると次のごとくなる。

細菌尿効果 (Table 10) を両群間で比較すると, 有効率では 10% の差が認められたがやはり推計学的に有意差は認められない。一方, 膿尿効果 (Table 11) では, ほとんど両群間に差は認められていない。ただ, 細菌尿, 膿尿効果ともに, カテーテル非留置例においては 1g 2回投与群の方がやはり推計学的有意差はないが有効率が高くなっていることが認められる。

なお治療により菌交代を起こした症例の治療前後の菌尿所見および膿尿所見をまとめると Table 12 のごとくなる。

Cefotetan の抗菌活性の特徴を示すように菌交代で出現した細菌の 2/3 は *S. faecalis* で残りの 1/3 は *Pseudomonas* 属であった。これら細菌が臨床的に, すなわち病原菌としてそれぞれの症例に意味を持つか否かは, 今後検討を要する点と考える。

#### (iii) 主治医判定による臨床効果判定

各症例において, それぞれの主治医が行なった臨床効果判定をまとめると, Table 13 のごとくなり, excellent および good 群を有効とすれば 1g 2回投与群 59%, 2g 1回投与群 48% の有効率となっている。

この主治医判定と前に述べた UTI 薬効評価基準による成績との比較をまとめると Table 14 のごとくである。UTI 薬効評価基準では両群合わせた有効率が 62% となり主治医判定の有効率 52% より約 10% 高くなっている。その差のほとんどは細菌尿所見の改善があつて膿尿所見が不変のものを主治医は無効と判定する傾向がつよいために由来するといつてよい。

#### (iv) 細菌学的効果

分離菌の総菌株の MIC 累積パーセント曲線をえがくと Fig. 4 のごとくなり 2群間に有意差は認められなかった。

なお, 治療前分離菌で 100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示すものは, ほぼ 30% であるのに比べ, 治療後に分離された残存菌または新出現菌ではほとんどが 100  $\mu$ g/ml 以上のものであることが示されている。この data は今回の治療法により消失した菌は MIC が 100  $\mu$ g/ml 以下の菌がほとんどであるということになる。

1g 2回投与群および 2g 1回投与群両群の治療による分離菌の変動を菌種別にまとめると, Table 15

Table 4(A) Distribution of sensitivity of isolates (10<sup>8</sup> CFU/ml)

| Isolated organisms                        |                           | No.<br>of<br>strains | 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | >800 | MIC <sub>50</sub><br>% | MIC <sub>80</sub><br>% |
|-------------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|------------------------|------------------------|
| <i>S.faecalis</i>                         |                           | 31                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    | 4   | 8   | 9   | 7   | 3    | 400                    | 800                    |
| Other GPC                                 | <i>S.aureus</i>           | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 2    |      | 1  | 1  |     |     |     |     |      | 6.25                   | 50                     |
|                                           | <i>S.epidermidis</i>      | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 2    |      | 1  | 1  |     |     |     |     |      | 6.25                   | 50                     |
|                                           | <i>S.faecium</i>          | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                        |
|                                           | <i>β-Streptococcus</i>    | 1                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 1    |      |    |    |     |     |     |     |      | 6.25                   | 6.25                   |
|                                           | GPC                       | 2                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 1  |    |     | 1   |     |     |      | 25                     | 200                    |
| Subtotal                                  |                           | 11                   |       |      |     |      |      |      |      |      | 5    |      | 3  | 2  |     | 1   |     |     |      | 25                     | 50                     |
| <i>E.coli</i>                             |                           | 26                   |       | 3    | 11  | 10   |      | 1    | 1    |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.1                    | 0.19                   |
| <i>Kleb-<br/>siella</i>                   | <i>K.pneumoniae</i>       | 16                   |       | 1    | 6   | 5    | 1    |      |      | 1    |      |      |    | 1  |     | 1   |     |     |      | 0.19                   | 0.39                   |
|                                           | <i>K.ozaenae</i>          | 1                    |       |      |     | 1    |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.19                   | 0.19                   |
| <i>Proteus</i>                            | <i>P.vulgaris</i>         | 3                    |       | 1    | 1   |      |      |      |      | 1    |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.1                    | 3.13                   |
|                                           | <i>P.morganii</i>         | 12                   |       |      | 2   | 1    | 1    | 3    | 1    | 2    |      |      | 1  | 1  |     |     |     |     |      | 0.78                   | 1.56                   |
|                                           | <i>P.mirabilis</i>        | 5                    |       | 3    | 2   |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.05                   | 0.1                    |
|                                           | <i>P.inconstans</i>       | 3                    |       |      | 1   |      |      | 1    |      |      |      |      |    | 1  |     |     |     |     |      | 0.78                   | 50                     |
|                                           | <i>P.rettgeri</i>         | 8                    |       |      |     |      | 2    |      | 4    | 1    |      |      | 1  |    |     |     |     |     |      | 1.56                   | 3.13                   |
|                                           | <i>Proteus</i> sp.        | 2                    |       |      |     | 1    |      |      |      |      |      |      | 1  |    |     |     |     |     |      | 0.19                   | 25                     |
|                                           | Subtotal                  | 33                   |       | 4    | 6   | 2    | 3    | 4    | 5    | 4    |      |      | 3  | 2  |     |     |     |     |      | 0.78                   | 3.13                   |
| <i>Enterobacter<br/>&amp; Citrobacter</i> | <i>E.aerogenes</i>        | 3                    |       |      |     | 1    |      | 1    |      | 1    |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.78                   | 3.13                   |
|                                           | <i>E.cloacae</i>          | 4                    |       |      |     |      | 1    |      |      |      | 1    |      |    | 1  |     | 1   |     |     |      | 6.25                   | 200                    |
|                                           | <i>C.freundii</i>         | 3                    |       |      |     |      |      |      |      | 1    |      |      |    | 2  |     |     |     |     |      | 50                     | 50                     |
|                                           | Subtotal                  | 10                   |       |      |     | 1    | 1    | 1    |      | 2    | 1    |      |    | 3  |     | 1   |     |     |      | 3.13                   | 50                     |
| <i>Serratia (S.marcescens)</i>            |                           | 43                   |       |      |     |      |      |      | 2    | 6    | 4    | 2    | 9  | 9  | 2   | 5   | 3   |     | 1    | 25                     | 100                    |
| <i>H.alvei</i>                            |                           | 2                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 2  |    |     |     |     |     |      | 25                     | 25                     |
| <i>P.aeruginosa</i>                       |                           | 18                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    | 1   | 5   | 5   | 3   | 4    | 400                    | 800                    |
| Other<br><i>Pseudomonas</i>               | <i>P.putida</i>           | 5                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 1    |      | 1  | 1  | 1   | 1   |     |     |      | 100                    | 200                    |
|                                           | <i>P.maltophilia</i>      | 3                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 1    |      |    |    |     | 2   |     |     |      | 200                    | 200                    |
|                                           | <i>P.cepacia</i>          | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 1    |      | 1  | 1  |     | 1   |     |     |      | 50                     | 400                    |
|                                           | Subtotal                  | 12                   |       |      |     |      |      |      |      |      | 3    |      | 2  | 2  | 3   | 2   |     |     |      | 100                    | 200                    |
| Other<br>NF-GNR                           | <i>A.calcoaceticus</i>    | 6                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    | 1  | 4   |     | 1   |     |      | 100                    | 100                    |
|                                           | <i>A.bronchicanis</i>     | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     | 1   | 1   | 2   |      | 400                    | 800                    |
|                                           | <i>A.faecalis</i>         | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                        |
|                                           | <i>A.denitrificans</i>    | 1                    |       |      |     |      | 1    |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.39                   | 0.39                   |
|                                           | <i>A.xylosoxidans</i>     | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                        |
|                                           | <i>Achromobacter</i> sp.  | 1                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    | 1   |     |     |     |      | 100                    | 100                    |
|                                           | <i>A.hydrophila</i>       | 1                    |       |      |     |      | 1    |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.39                   | 0.39                   |
|                                           | <i>F.meningosepticum</i>  | 1                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 1  |    |     |     |     |     |      | 50                     | 50                     |
|                                           | <i>Flavobacterium</i> sp. | 2                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 1  | 1  |     |     |     |     |      | 50                     | 100                    |
|                                           | <i>A.viridans</i>         | 1                    |       |      |     |      |      | 1    |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.78                   | 0.78                   |
|                                           | GNR                       | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                        |
| Subtotal                                  |                           | 17                   |       |      |     |      | 2    | 1    |      |      |      |      | 3  | 6  | 1   | 2   | 2   |     |      | 100                    | 200                    |
| GPC total                                 |                           | 42                   |       |      |     |      |      |      |      |      | 5    |      | 3  | 2  | 4   | 9   | 7   | 3   |      | 200                    | 400                    |
| GNR total                                 |                           | 178                  |       | 8    | 23  | 19   | 7    | 7    | 8    | 13   | 5    | 5    | 14 | 20 | 11  | 16  | 12  | 5   | 5    | 6.25                   | 100                    |
| Total                                     |                           | 220                  |       | 8    | 23  | 19   | 7    | 7    | 8    | 13   | 10   | 5    | 17 | 22 | 15  | 25  | 21  | 12  | 8    | 25                     | 200                    |

\*MIC<sub>75%</sub> <をもってMIC<sub>80%</sub>とした。

Table 4(B) Distribution of sensitivity of isolates (10<sup>8</sup> CFU/ml)

| Isolated organisms             |                           | No.<br>of<br>strains | 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | >800 | MIC <sub>50</sub><br>% | MIC <sub>80</sub> *<br>% |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|-------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|------------------------|--------------------------|
| <i>S.faecalis</i>              |                           | 31                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     | 3   | 5   | 7   | 16   | 800                    | >800                     |
| Other GPC                      | <i>S.aureus</i>           | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 2  | 1  |     |     | 1   |     |      | 25                     | 400                      |
|                                | <i>S.epidermidis</i>      | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 2  |    | 1   | 1   |     |     |      | 25                     | 200                      |
|                                | <i>S.faecium</i>          | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                          |
|                                | <i>β-Streptococcus</i>    | 1                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      | 1    |    |    |     |     |     |     |      | 12.5                   | 12.5                     |
|                                | GPC                       | 2                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    | 1  |     |     |     |     | 1    | 50                     | >800                     |
| Subtotal                       |                           | 11                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      | 1    | 4  | 2  | 1   | 1   | 1   |     | 1    | 50                     | 100                      |
| <i>E.coli</i>                  |                           | 26                   |       |      | 5   | 9    | 7    | 3    |      | 1    | 1    |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.19                   | 0.39                     |
| Kleb-<br>siella                | <i>K.pneumoniae</i>       | 16                   |       |      | 2   | 3    | 6    | 2    |      |      |      | 1    |    |    |     | 1   |     | 1   |      | 0.39                   | 0.78                     |
|                                | <i>K.ozaenae</i>          | 1                    |       |      |     |      | 1    |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.39                   | 0.39                     |
| Proteus                        | <i>P.vulgaris</i>         | 3                    |       | 1    |     | 1    |      |      |      |      |      | 1    |    |    |     |     |     |     |      | 0.19                   | 12.5                     |
|                                | <i>P.morganii</i>         | 12                   |       |      |     | 2    |      | 1    | 3    | 2    |      | 1    | 1  |    | 1   |     | 1   |     |      | 1.56                   | 25                       |
|                                | <i>P.mirabilis</i>        | 5                    |       |      | 3   | 2    |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.1                    | 0.19                     |
|                                | <i>P.inconstans</i>       | 3                    |       |      |     |      | 1    |      | 1    |      |      |      |    |    |     | 1   |     |     |      | 1.56                   | 200                      |
|                                | <i>P.rettgeri</i>         | 8                    |       |      |     |      |      | 1    | 1    | 3    | 1    | 1    |    |    |     | 1   |     |     |      | 6.25                   | 25                       |
|                                | <i>Proteus</i> sp.        | 2                    |       |      |     |      | 1    |      |      |      |      |      |    |    |     | 1   |     |     |      | 0.78                   | 200                      |
| Subtotal                       |                           | 33                   |       | 1    | 3   | 5    | 1    | 2    | 5    | 3    | 3    | 3    | 2  |    | 1   | 3   | 1   |     |      | 1.56                   | 12.5                     |
| Enterobacter<br>& Citrobacter  | <i>E.aerogenes</i>        | 3                    |       |      |     |      | 1    |      |      |      |      | 1    | 1  |    |     |     |     |     |      | 12.5                   | 25                       |
|                                | <i>E.cloacae</i>          | 4                    |       |      |     |      |      | 1    |      |      |      |      |    |    | 1   |     |     | 1   | 1    | 100                    | >800                     |
|                                | <i>C.freundii</i>         | 3                    |       |      |     |      |      |      |      |      | 1    |      |    |    |     | 1   | 1   |     |      | 200                    | 400                      |
| Subtotal                       |                           | 10                   |       |      |     |      | 1    | 1    |      |      | 2    | 1    |    | 1  | 1   | 1   | 1   | 1   | 1    | 25                     | 400                      |
| <i>Serratia (S.marcescens)</i> |                           | 43                   |       |      |     |      |      |      |      | 2    | 2    | 5    | 4  |    | 2   | 10  | 7   | 1   | 10   | 200                    | 800                      |
| <i>H.alvei</i>                 |                           | 2                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     | 1   | 1   |     |      | 200                    | 400                      |
| <i>P.aeruginosa</i>            |                           | 18                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     | 2   | 16   | >800                   | >800                     |
| Other<br>Pseudomonas           | <i>P.putida</i>           | 5                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 1  |    |     | 1   | 1   |     | 2    | 400                    | >800                     |
|                                | <i>P.maltophilia</i>      | 3                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 1  |    |     |     |     | 1   | 1    | 800                    | >800                     |
|                                | <i>P.cepacia</i>          | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      | 1  |    |     |     | 2   |     | 1    | 400                    | >800                     |
|                                | Subtotal                  | 12                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    | 3  |     | 1   | 3   | 1   | 4    | 400                    | >800                     |
| Other<br>NF-GNR                | <i>A.calcoaceticus</i>    | 6                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     | 1   |     | 4   | 1    | 800                    | 800                      |
|                                | <i>A.bronchicanis</i>     | 4                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     | 4   |      | >800                   | >800                     |
|                                | <i>A.faecalis</i>         | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                          |
|                                | <i>A.denitrificans</i>    | 1                    |       |      |     |      |      | 1    |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.78                   | 0.78                     |
|                                | <i>A.xylosoxidans</i>     | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                          |
|                                | <i>Achromobacter</i> sp.  | 1                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     | 1   |     |      | 400                    | 400                      |
|                                | <i>A.hydrophila</i>       | 1                    |       |      |     |      |      |      |      | 1    |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 3.13                   | 3.13                     |
|                                | <i>F.meningosepticum</i>  | 1                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     | 1   |     |      | 400                    | 400                      |
|                                | <i>Flavobacterium</i> sp. | 2                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     | 2   |     |      | 400                    | 400                      |
|                                | <i>A.viridans</i>         | 1                    |       |      |     |      |      | 1    |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      | 0.78                   | 0.78                     |
|                                | GNR                       | 0                    |       |      |     |      |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |     |      |                        |                          |
| Subtotal                       |                           | 17                   |       |      |     |      | 2    |      | 1    |      |      |      |    |    |     | 1   | 4   | 4   | 5    | 800                    | >800                     |
| GPC total                      |                           | 42                   |       |      |     |      |      |      |      |      |      | 1    | 4  | 2  | 1   | 4   | 6   | 7   | 17   | 800                    | >800                     |
| GNR total                      |                           | 178                  |       | 1    | 10  | 17   | 16   | 9    | 6    | 5    | 6    | 8    | 8  | 7  | 4   | 18  | 17  | 9   | 37   | 50                     | 800                      |
| Total                          |                           | 220                  |       | 1    | 10  | 17   | 16   | 9    | 6    | 5    | 6    | 9    | 12 | 9  | 5   | 22  | 23  | 16  | 54   | 200                    | 800                      |

\*MIC<sub>75</sub>% <をもってMIC<sub>80</sub>% とした。

Table 5 Overall clinical efficacy

|                    |            | Drug | Pyuria  |           |           | Effect on bacteriuria |
|--------------------|------------|------|---------|-----------|-----------|-----------------------|
|                    |            |      | Cleared | Decreased | Unchanged |                       |
| Bacteriuria        | Eliminated | 1g×2 | 14      | 5         | 16        | 35(51%)               |
|                    |            | 2g×1 | 9       | 7         | 17        | 33(43%)               |
|                    | Decreased  | 1g×2 | 1       | 5         | 0         | 6( 9%)                |
|                    |            | 2g×1 | 2       | 1         | 1         | 4( 5%)                |
|                    | Replaced   | 1g×2 | 3       | 2         | 7         | 12(17%)               |
|                    |            | 2g×1 | 4       | 3         | 5         | 12(16%)               |
|                    | Unchanged  | 1g×2 | 6       | 3         | 7         | 16(23%)               |
|                    |            | 2g×1 | 7       | 7         | 14        | 28(36%)               |
| Efficacy on pyuria |            | 1g×2 | 24(35%) | 15(22%)   | 30(43%)   | 69<br>77 total        |
|                    |            | 2g×1 | 22(29%) | 18(23%)   | 37(48%)   |                       |

| Drug | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate | U-test   |
|------|-----------|----------|------|----------------------------|----------|
| 1g×2 | 14        | 32       | 23   | 46/69(67%)                 | Z=1.509  |
| 2g×1 | 9         | 35       | 33   | 44/77(57%)                 | P=0.1313 |

Evaluation of efficacy on bacteriuria

| Drug | Eliminated  | Decreased | Replaced | Unchanged | Total | U-test   |
|------|-------------|-----------|----------|-----------|-------|----------|
| 1g×2 | 35<br>(51%) | 6<br>(9%) | 12(17%)  | 16(23%)   | 69    | Z=1.450  |
|      | 41(59%)     |           |          |           |       |          |
| 2g×1 | 33<br>(43%) | 4<br>(5%) | 12(16%)  | 28(36%)   | 77    | P=0.1470 |
|      | 37(48%)     |           |          |           |       |          |

(A,B)のごとくなる。前述の Fig.4 に見られるごとく残存菌の全体としての MIC 分布に、両群間の差はほとんど認められていない。

また、Table 15 (A,B)に見られるごとく分離菌 elimination rate も 1g 2回投与群 76.1%, 2g1回投与群 71.0% と有意の差はなく、菌種における細菌学的効果および治療後出現頻度も両群間に有意差はなかった。

〔治療前 max.MIC 値と治療効果〕

ここまでの細菌学的分析では、1g 2回群と 2g 1回群との間にやや差があるという臨床所見を説明できない。そこで、治療前の max. MIC の値の細菌学的効果の

間の検討を行なってみた。max. MIC とは症例から分離される細菌が複数の場合には、それらのうち MIC が最高の菌をその症例分離株の代表 MIC として採用したものである。それをまとめたものが Fig.5 (A,B) である。治療によって消失したものと消失しなかったものに分け、消失しなかった残存菌の MIC を、図中右の欄に記入した。図中左側に治療前の max. MIC を、一般臨床検査で用いられる disc 感受性テストの所見に合わせて大別して、0.025~3.13 μg/ml : (卅), 6.25~12.5 μg/ml : (卅), 25~50 μg/ml : (+), 100 μg/ml 以上 : (-) としてそれぞれのレベルの細菌消失率をまとめてある。その細菌消失率を両投与群別に比較してみると 50 μg/

Table 6 Overall clinical efficacy classified by type of infection

| Group               |           | Drug | No.of cases<br>(% of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall<br>effectiveness<br>rate (%) | U-test   |
|---------------------|-----------|------|-----------------------------|-----------|----------|------|--------------------------------------|----------|
| Single<br>infection | 1st group | 1g×2 | 19(27.5)                    | 3         | 10       | 6    | 68                                   | Z=0.545  |
|                     |           | 2g×1 | 22(28.6)                    | 3         | 10       | 9    | 59                                   | N.S.     |
|                     | 2nd group | 1g×2 | 2( 2.9)                     | 0         | 2        | 0    | 100                                  | —        |
|                     |           | 2g×1 | 2( 2.6)                     | 0         | 2        | 0    | 100                                  |          |
|                     | 3rd group | 1g×2 | 6( 8.7)                     | 2         | 4        | 0    | 100                                  | Z=0.354  |
|                     |           | 2g×1 | 5( 6.5)                     | 1         | 4        | 0    | 100                                  | N.S.     |
|                     | 4th group | 1g×2 | 11(15.9)                    | 3         | 5        | 3    | 73                                   | Z=0.932  |
|                     |           | 2g×1 | 9(11.7)                     | 2         | 2        | 5    | 44                                   | P=0.3516 |
|                     | Subtotal  | 1g×2 | 38(55.1)                    | 8         | 21       | 9    | 76                                   | Z=1.179  |
|                     |           | 2g×1 | 38(49.4)                    | 6         | 18       | 14   | 63                                   | P=0.2382 |
| Mixed<br>infection  | 5th group | 1g×2 | 21(30.4)                    | 4         | 6        | 11   | 48                                   | Z=0.430  |
|                     |           | 2g×1 | 25(32.5)                    | 1         | 11       | 13   | 48                                   | N.S.     |
|                     | 6th grop  | 1g×2 | 10(14.5)                    | 2         | 5        | 3    | 70                                   | Z=0.604  |
|                     |           | 2g×1 | 14(18.2)                    | 2         | 6        | 6    | 57                                   | N.S.     |
|                     | Subtotal  | 1g×2 | 31(44.9)                    | 6         | 11       | 14   | 55                                   | Z=0.721  |
|                     |           | 2g×1 | 39(50.6)                    | 3         | 17       | 19   | 51                                   | P=0.4712 |
| Total               |           | 1g×2 | 69                          | 14        | 32       | 23   | 67                                   | Z=1.509  |
|                     |           | 2g×1 | 77                          | 9         | 35       | 33   | 57                                   | P=0.1313 |
| Without catheter    |           | 1g×2 | 29(42.0)                    | 7         | 16       | 6    | 79                                   | Z=1.293  |
|                     |           | 2g×1 | 30(39.0)                    | 5         | 14       | 11   | 63                                   | P=0.1960 |
| With catheter       |           | 1g×2 | 40(58.0)                    | 7         | 16       | 17   | 58                                   | Z=0.761  |
|                     |           | 2g×1 | 47(61.0)                    | 4         | 21       | 22   | 53                                   | P=0.4464 |

N.S.:P&gt;0.5

ml 群以下では 50~60% の菌消失率であり、我々の行なった両投与方法による治療効果の差は認められなかった。ただ 100 µg/ml 以上の菌の菌消失率は 1g 2 回群では 41.2% であるのに対し、2g 1 回群は 19.4% とかなり低くなっており、推計学的に有意傾向がみられた。この data から考えるとすれば 100 µg/ml 以上の細菌に対しては 2g 1 回投与群がかなり治療効果が悪いということになる。この所見の差が前述の臨床成績で、両投与群間に全体として有意差はないが、1g 2 回群の方がやや成績が良かったことの説明になっていると考えられる。

なお、100 µg/ml 以下の低 MIC 群で治療後、菌が残存している場合、その残存菌は明らかに治療前の MIC

より高い MIC の細菌が検出されており、flora change が起きていることが示されている。これらの治療後出現菌は治療前はおそらく少数でありすぎて技術的チェックされていなかった minor flora の細菌が、高 MIC のため残存し得て、major flora 消失後に、代わって増殖したものであろう。

〔治療中止後の菌数変動—翌日、翌々日の所見〕

本薬剤による治療を行なって終了した後の尿中菌数の変動をまとめると、本薬剤の尿中濃度がかなり長時間にわたり保たれているための影響と考えられる所見が得られた。すなわち、治療中止翌朝および翌々朝の分離菌数を検討してみると、Fig. 6 (A, B, C) のごとくなる。残存菌のほとんどは図に付記したごとく *Enterobacter*,

Table 7 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

| Group               |           | Drug | No. of cases<br>(% of total) | Eliminated | Decreased | Replaced | Unchanged | Eliminated+<br>Decreased<br>(%) | U-test   |
|---------------------|-----------|------|------------------------------|------------|-----------|----------|-----------|---------------------------------|----------|
| Single<br>infection | 1st group | 1g×2 | 19(27.5)                     | 9          | 3         | 4        | 3         | 63                              | Z=0.747  |
|                     |           | 2g×1 | 22(28.6)                     | 9          | 2         | 5        | 6         | 50                              | P=0.4551 |
|                     | 2nd group | 1g×2 | 2( 2.9)                      | 2          | 0         | 0        | 0         | 100                             | —        |
|                     |           | 2g×1 | 2( 2.6)                      | 2          | 0         | 0        | 0         | 100                             |          |
|                     | 3rd group | 1g×2 | 6( 8.7)                      | 5          | 0         | 1        | 0         | 83                              | Z=0.000  |
|                     |           | 2g×1 | 5( 6.5)                      | 4          | 0         | 1        | 0         | 80                              | N.S.     |
|                     | 4th group | 1g×2 | 11(15.9)                     | 7          | 1         | 1        | 2         | 73                              | Z=1.195  |
|                     |           | 2g×1 | 9(11.7)                      | 4          | 0         | 0        | 5         | 44                              | N.S.     |
|                     | Subtotal  | 1g×2 | 38(55.1)                     | 23         | 4         | 6        | 5         | 71                              | Z=1.338  |
|                     |           | 2g×1 | 38(49.4)                     | 19         | 2         | 6        | 11        | 55                              | P=0.1807 |
| Mixed<br>infection  | 5th group | 1g×2 | 21(30.4)                     | 7          | 1         | 5        | 8         | 38                              | Z=0.757  |
|                     |           | 2g×1 | 25(32.5)                     | 7          | 1         | 4        | 13        | 32                              | P=0.4492 |
|                     | 6th group | 1g×2 | 10(14.5)                     | 5          | 1         | 1        | 3         | 60                              | Z=0.032  |
|                     |           | 2g×1 | 14(18.2)                     | 7          | 1         | 2        | 4         | 57                              | N.S.     |
|                     | Subtotal  | 1g×2 | 31(44.9)                     | 12         | 2         | 6        | 11        | 45                              | Z=0.921  |
|                     |           | 2g×1 | 39(50.6)                     | 14         | 2         | 6        | 17        | 41                              | P=0.3573 |
| Total               |           | 1g×2 | 69                           | 35         | 6         | 12       | 16        | 59                              | Z=1.450  |
|                     |           | 2g×1 | 77                           | 33         | 4         | 12       | 28        | 48                              | P=0.1470 |
| Without catheter    |           | 1g×2 | 29(42.0)                     | 19         | 2         | 3        | 5         | 72                              | Z=0.905  |
|                     |           | 2g×1 | 30(39.0)                     | 17         | 1         | 3        | 9         | 60                              | P=0.3653 |
| With catheter       |           | 1g×2 | 40(58.0)                     | 16         | 4         | 9        | 11        | 50                              | Z=1.055  |
|                     |           | 2g×1 | 47(61.0)                     | 16         | 3         | 9        | 19        | 40                              | P=0.2915 |

N.S.:P&gt;0.5

*Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, NF-GNR および *S. faecalis* を主とする GPC であったが翌朝より翌々朝の方が明らかに菌数が増加傾向にあることが認められる。1g 2回群では翌々朝増菌数は 27/46 (58.7%), 2g 1回群では 38/55 (69.1%) に認められ 2g 1回群において翌々日増菌傾向がやや強く見られたが推計学的には有意の差としては認められていない。

このように翌朝より翌々朝の方が、菌数が半数以上も増加していることは、臨床効果判定上問題なしとしない。

翌朝の検査時の尿中薬剤濃度が、1g 2回群ではなお 300 µg/ml, 2g 1回群でも 100 µg/ml は残存しており、それが尿中細菌の活性をなおおさえていたのに、薬剤が

完全消失する翌々朝になると、細菌が活性を取り戻し菌数を増加してくるものと考えられる。

long acting の薬剤の細菌学的効果判定にはこの点を考慮しておく必要があるのではないだろうか。

さらにもう一つ、尿中細菌数を検索する時に、尿をウリカルトにかけるが、尿中に残存している薬剤がウリカルトに浸透し、細菌の発育に影響を与えている可能性がある。

そのため、次のような検討を行なった。Cefotetan 500, 100, 20 µg/ml をウリカルトにかけ Table 16 (A, B) のごとく、細菌を 10<sup>6</sup>/ml 接種した場合の発育度を検討した。ウリカルト培地での cefotetan 濃度は Table 16 (A) のごとくであると考えられる。Table 16 (B) のご

Table 8 Efficacy on pyuria classified by type of infection

| Group               |           | Drug | No. of cases<br>(% of total) | Cleared | Decreased | Unchanged | Cleared +<br>Decreased<br>(%) | U-test   |
|---------------------|-----------|------|------------------------------|---------|-----------|-----------|-------------------------------|----------|
| Single<br>infection | 1st group | 1g×2 | 19(27.5)                     | 4       | 5         | 10        | 47                            | Z=0.496  |
|                     |           | 2g×1 | 22(28.6)                     | 6       | 6         | 10        | 55                            | N.S.     |
|                     | 2nd group | 1g×2 | 2( 2.9)                      | 0       | 1         | 1         | 50                            | Z=0.500  |
|                     |           | 2g×1 | 2( 2.6)                      | 0       | 0         | 2         | 0                             | N.S.     |
|                     | 3rd group | 1g×2 | 6( 8.7)                      | 3       | 1         | 2         | 67                            | Z=0.580  |
|                     |           | 2g×1 | 5( 6.5)                      | 1       | 2         | 2         | 60                            | N.S.     |
|                     | 4th group | 1g×2 | 11(15.9)                     | 4       | 4         | 3         | 73                            | Z=0.770  |
|                     |           | 2g×1 | 9(11.7)                      | 3       | 1         | 5         | 44                            | P=0.4416 |
|                     | Subtotal  | 1g×2 | 38(55.1)                     | 11      | 11        | 16        | 58                            | Z=0.570  |
|                     |           | 2g×1 | 38(49.4)                     | 10      | 9         | 19        | 50                            | N.S.     |
| Mixed<br>infection  | 5th group | 1g×2 | 21(30.4)                     | 8       | 3         | 10        | 52                            | Z=0.178  |
|                     |           | 2g×1 | 25(32.5)                     | 7       | 7         | 11        | 56                            | N.S.     |
|                     | 6th group | 1g×2 | 10(14.5)                     | 5       | 1         | 4         | 60                            | Z=0.578  |
|                     |           | 2g×1 | 14(18.2)                     | 5       | 2         | 7         | 50                            | N.S.     |
|                     | Subtotal  | 1g×2 | 31(44.9)                     | 13      | 4         | 14        | 55                            | Z=0.512  |
|                     |           | 2g×1 | 39(50.6)                     | 12      | 9         | 18        | 54                            | N.S.     |
| Total               |           | 1g×2 | 69                           | 24      | 15        | 30        | 57                            | Z=0.727  |
|                     |           | 2g×1 | 77                           | 22      | 18        | 37        | 52                            | P=0.4674 |
| Without catheter    |           | 1g×2 | 29(42.0)                     | 12      | 7         | 10        | 66                            | Z=1.307  |
|                     |           | 2g×1 | 30(39.0)                     | 9       | 5         | 16        | 47                            | P=0.1912 |
| With catheter       |           | 1g×2 | 40(58.0)                     | 12      | 8         | 20        | 50                            | Z=0.216  |
|                     |           | 2g×1 | 47(61.0)                     | 13      | 13        | 21        | 55                            | N.S.     |

N.S.:P&gt;0.5

とく尿中濃度 20 µg/ml でさえ MIC の低い菌では発育は阻止され MIC が 200, 800 µg/ml の菌においてのみ発育をみている。しかもその菌数は低くなっている。

このことは、このような long acting drug の治療後の成績を検討する場合、残存尿中薬剤の濃度も考慮して尿中細菌効果を検討しないと尿中に細菌がなお残存しているにもかかわらず菌消失や低菌数に判定してしまうことを示唆している data といってよい。

以上のような data もあるので MIC の低いと考えられる強毒菌群とされる GNR (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*) において治療中止後翌朝、翌々朝の data を検討したところ幸いにしてそれらの菌においては翌々朝の菌増加はわずかに 4 例でわずか 3% のみであった。この

data と Table 4 (A) (B) に示される MIC の高さを合わせ考えると本検討においては残存尿中濃度により強毒菌数出現率にはあまり影響はなかったと考えられ、強毒菌への治療効果の大勢には影響はなかった。それらの菌はむしろ尿中からすでに完全に消失されていたのであろう。

ただ MIC の高い薬剤に抵抗している細菌群にみられた発育抑制効果は、現実の data に著しい影響を与えていることは上述した通りであり、今後の治療効果判定上考慮すべき点といえよう。欧米での複雑性尿路感染症治療効果判定には、投与終了後 1 週間後の菌数を check するのが一般化しており、long acting 薬剤が多くなりつつある現状では今後そのような方法も考慮される必要

Table 10 Evaluation of efficacy on bacteriuria

| Drug | Eliminated  | Decreased | Replaced    | Unchanged   | Total | U-test              |
|------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------|---------------------|
| 1g×2 | 35<br>(51%) | 6<br>(9%) | 12<br>(17%) | 16<br>(23%) | 69    | Z=1.450<br>P=0.1470 |
|      | 41 (59%)    |           |             |             |       |                     |
| 2g×1 | 33<br>(43%) | 4<br>(5%) | 12<br>(16%) | 28<br>(36%) | 77    |                     |
|      | 37 (48%)    |           |             |             |       |                     |

| Without catheter |             | With catheter |            | Z=0.905<br>N.S. |    | Z=1.055<br>N.S. |             |
|------------------|-------------|---------------|------------|-----------------|----|-----------------|-------------|
| 1g×2             | 19<br>(66%) | 2<br>(7%)     | 3<br>(10%) | 5<br>(17%)      | 29 | 3<br>(10%)      | 9<br>(30%)  |
|                  | 21 (72%)    |               |            |                 |    |                 |             |
| 2g×1             | 17<br>(57%) | 1<br>(3%)     | 3<br>(10%) |                 | 30 | 3<br>(10%)      | 9<br>(30%)  |
|                  | 18 (60%)    |               |            |                 |    |                 |             |
| 1g×2             | 16<br>(40%) | 4<br>(10%)    | 9<br>(23%) | 11<br>(28%)     | 40 | 9<br>(19%)      | 19<br>(40%) |
|                  | 20 (50%)    |               |            |                 |    |                 |             |
| 2g×1             | 16<br>(34%) | 3<br>(6%)     | 9<br>(19%) |                 | 47 | 9<br>(19%)      | 19<br>(40%) |
|                  | 19 (40%)    |               |            |                 |    |                 |             |

Table 9 Overall clinical efficacy

| Drug | Excellent   | Moderate    | Poor        | Total | U-test              |
|------|-------------|-------------|-------------|-------|---------------------|
| 1g×2 | 14<br>(20%) | 32<br>(46%) | 23<br>(33%) | 69    | Z=1.509<br>P=0.1313 |
|      | 46 (67%)    |             |             |       |                     |
| 2g×1 | 9<br>(12%)  | 35<br>(45%) | 33<br>(43%) | 77    |                     |
|      | 44 (57%)    |             |             |       |                     |

| Without catheter |            | With catheter |             | N.S.:P>0.5 |                     |
|------------------|------------|---------------|-------------|------------|---------------------|
| 1g×2             | 7<br>(24%) | 16<br>(55%)   | 6<br>(21%)  | 29         | Z=1.293<br>P=0.1960 |
|                  | 23 (79%)   |               |             |            |                     |
| 2g×1             | 5<br>(17%) | 14<br>(47%)   | 11<br>(37%) | 30         |                     |
|                  | 19 (63%)   |               |             |            |                     |
| 1g×2             | 7<br>(18%) | 16<br>(40%)   | 17<br>(43%) | 40         | Z=0.761<br>N.S.     |
|                  | 23 (58%)   |               |             |            |                     |
| 2g×1             | 4<br>(9%)  | 21<br>(45%)   | 22<br>(47%) | 47         |                     |
|                  | 25 (53%)   |               |             |            |                     |

Table 11 Evaluation of efficacy on pyuria

| Drug | Cleared     | Decreased   | Unchanged   | Total | U-test         |
|------|-------------|-------------|-------------|-------|----------------|
| 1g×2 | 24<br>(35%) | 15<br>(22%) | 30<br>(44%) | 69    | Z=0.727<br>N.S |
|      | 39 (57%)    |             |             |       |                |
| 2g×1 | 22<br>(29%) | 18<br>(23%) | 37<br>(48%) | 77    |                |
|      | 40 (52%)    |             |             |       |                |

|                  |      |             |             |             |    |                     |
|------------------|------|-------------|-------------|-------------|----|---------------------|
| Without catheter | 1g×2 | 12<br>(41%) | 7<br>(24%)  | 10<br>(34%) | 29 | Z=1.307<br>P=0.1912 |
|                  |      | 19 (66%)    |             |             |    |                     |
|                  | 2g×1 | 9<br>(30%)  | 5<br>(17%)  | 16<br>(53%) | 30 |                     |
|                  |      | 14 (47%)    |             |             |    |                     |
| With catheter    | 1g×2 | 12<br>(30%) | 8<br>(20%)  | 20<br>(50%) | 40 | Z=0.216<br>N.S.     |
|                  |      | 20 (50%)    |             |             |    |                     |
|                  | 2g×1 | 13<br>(28%) | 13<br>(28%) | 21<br>(45%) | 47 |                     |
|                  |      | 26 (55%)    |             |             |    |                     |

N.S.:P&gt;0.5

がでてくるものと思われる。

#### (v) 有用性の判定

有用性得点を 20 点ごとに区切り、5 段階に分類し、評価をまとめたものが Table 17 である。1g 2 回投与群の 60 点以上が 61% であるのに比べ 2g 1 回投与は 46% となっている。両群間には推計学的差は認められなかったが、1g 2 回投与群の方がやや臨床効果が高かったかの印象を与える data である。

#### 7. 臨床検査成績への薬剤投与の影響

Table 18 に示すごとく、血球計算値および生化学的検査値（肝機能検査、腎機能検査 data を含む）、のすべてにおいて、薬剤投与後、所見に悪化したものはほとんどなく、また、わずかに認められた変化も両投与群間には有意の差は認められていない。

#### 8. 副作用

薬剤投与により臨床的に副作用と認められるような所見を示したものは、副作用検討可能症例 171 例中 2 例がそれぞれの投与群に 1 例ずつ認められている。その所見および経過をまとめたものが Table 19 である。副作用出現率は全体として 1% 強であり、両群間に有意差は

認められていない。

### III. 考 案

Cefotetan は cephamycin 系の新しい抗生剤として開発されたものであるが同時に long acting であるという特徴をもっている。いままでのほとんどの cephem 系抗生剤の half life はほぼ 30 分～60 分であるが cefotetan は半減期が著しく延長されたものになっている。そのため尿路感染症より分離される各種細菌の MIC 分布のかんりの部分をカバーできる程長時間尿中濃度を保持することが可能である。

我々の Fig. 2 で検討したごとく 2g 投与 24 時間後でも 130 μg/ml を保持することが証明され、それは我々の今回検討した症例分離株の MIC 分布の 7 割をカバーしている。

その様な薬剤の臨床効果を、一つの投与法による最低尿中濃度と、その濃度がカバーしている MIC をもつ細菌分離頻度との関係で検討することは興味深い所である。

その様な立場をさらにつきつめれば、本 trial の様に 2g を 1 回投与した場合と 2 分割投与した場合の薬剤濃

Table 12 Cases of bacterial replacement

| Dose | No. | Strains detected before treatment                                                                                       | Strains appeared after treatment (MIC)                                                     | Change in pyuria  |
|------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1g×2 | 1   | <i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>                                                                                          | <i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>5</sup>                                                   | Unchanged (+ → ±) |
|      | 2   | <i>P. rettgeri</i> 10 <sup>6</sup><br><i>P. morganii</i> 10 <sup>4</sup>                                                | <i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>5</sup>                                                   | Unchanged (≡ → ≡) |
|      | 3   | <i>E. coli</i> >10 <sup>7</sup>                                                                                         | <i>P. aeruginosa</i> (800) 10 <sup>6</sup><br><i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>4</sup>     | Unchanged (+ → +) |
|      | 4   | <i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>                                                                                          | <i>S. faecalis</i> (200) 10 <sup>3</sup>                                                   | Unchanged (+ → +) |
|      | 5   | <i>P. morganii</i> 10 <sup>5</sup><br><i>S. aureus</i> 10 <sup>3</sup><br><i>A. bronchicanis</i> 10 <sup>4</sup>        | <i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>3</sup>                                                   | Unchanged (≡ → ≡) |
|      | 6   | <i>A. bronchicanis</i> 10 <sup>4</sup><br><i>A. denitrificans</i> 10 <sup>5</sup><br><i>P. morganii</i> 10 <sup>5</sup> | <i>P. aeruginosa</i> (>800) 10 <sup>6</sup><br><i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>3</sup>    | Unchanged (≡ → ≡) |
|      | 7   | <i>S. aureus</i> 10 <sup>5</sup>                                                                                        | <i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>4</sup>                                                   | Unchanged (+ → ±) |
|      | 8   | <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup><br><i>S. faecalis</i> 10 <sup>6</sup>                                              | <i>S. faecium</i> (400) 10 <sup>7</sup>                                                    | Decreased (+ → ±) |
|      | 9   | <i>S. marcescens</i> 10 <sup>6</sup>                                                                                    | <i>S. faecalis</i> (400) 10 <sup>3</sup>                                                   | Decreased (≡ → ±) |
|      | 10  | <i>C. freundii</i> >10 <sup>7</sup><br><i>S. marcescens</i> 10 <sup>4</sup>                                             | <i>A. calcoaceticus</i> (800) 10 <sup>4</sup><br><i>S. faecalis</i> (800) <10 <sup>3</sup> | Cleared (± → -)   |
|      | 11  | <i>P. inconstans</i> 10 <sup>7</sup><br><i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup>                                             | <i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>3</sup>                                                   | Cleared (≡ → -)   |
|      | 12  | <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>                                                                                    | <i>S. faecalis</i> (200) 10 <sup>3</sup>                                                   | Cleared (+ → -)   |
| 2g×1 | 1   | <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>                                                                                    | <i>S. faecalis</i> (200) 10 <sup>5</sup>                                                   | Unchanged (+ → +) |
|      | 2   | <i>S. marcescens</i> 10 <sup>6</sup>                                                                                    | <i>S. faecalis</i> (800) 10 <sup>5</sup>                                                   | Unchanged (≡ → ≡) |
|      | 3   | <i>K. pneumoniae</i> (+) 10 <sup>4</sup><br><i>K. pneumoniae</i> (-) 10 <sup>5</sup>                                    | <i>S. faecalis</i> (400) 10 <sup>3</sup>                                                   | Unchanged (≡ → ≡) |
|      | 4   | <i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup><br><i>S. marcescens</i> 10 <sup>5</sup>                                                  | <i>P. aeruginosa</i> (>800) 10 <sup>7</sup>                                                | Unchanged (+ → ±) |
|      | 5   | <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>                                                                                          | <i>P. aeruginosa</i> (>800) 10 <sup>5</sup>                                                | Unchanged (+ → +) |
|      | 6   | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>                                                                                          | <i>P. aeruginosa</i> (400) 10 <sup>3</sup>                                                 | Decreased (≡ → ±) |
|      | 7   | <i>P. morganii</i> 10 <sup>7</sup><br><i>A. bronchicanis</i> 10 <sup>5</sup>                                            | <i>S. faecalis</i> (200) 10 <sup>6</sup>                                                   | Decreased (≡ → +) |
|      | 8   | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>                                                                                          | <i>S. faecalis</i> (400) 10 <sup>6</sup>                                                   | Decreased (≡ → +) |
|      | 9   | <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>                                                                                    | <i>S. faecalis</i> (200) 10 <sup>3</sup>                                                   | Cleared (+ → -)   |
|      | 10  | <i>Proteus</i> sp. 10 <sup>7</sup><br><i>S. epidermidis</i> 10 <sup>3</sup>                                             | <i>S. faecium</i> (800) 10 <sup>6</sup>                                                    | Cleared (≡ → -)   |
|      | 11  | <i>S. marcescens</i> 10 <sup>7</sup><br><i>A. hydrophila</i> 10 <sup>4</sup>                                            | <i>P. aeruginosa</i> (>800) 10 <sup>7</sup>                                                | Cleared (± → -)   |
|      | 12  | <i>S. marcescens</i> (-) 10 <sup>7</sup><br><i>S. marcescens</i> (+) 10 <sup>5</sup>                                    | <i>P. maritima</i> (100) 10 <sup>4</sup>                                                   | Cleared (+ → -)   |

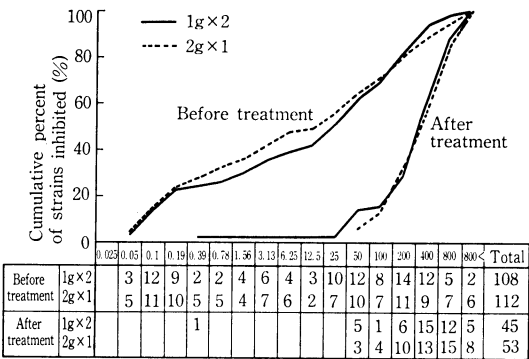
Table 13 Clinical assessment by doctor in charge

| Drug | Excellent  | Good        | Fair        | Poor        | Total | U-test              |
|------|------------|-------------|-------------|-------------|-------|---------------------|
| 1g×2 | 9<br>(13%) | 31<br>(46%) | 21<br>(30%) | 8<br>(12%)  | 69    | Z=1.120<br>P=0.2628 |
|      | 40 (59%)   |             |             |             |       |                     |
| 2g×1 | 8<br>(10%) | 29<br>(38%) | 29<br>(38%) | 11<br>(14%) | 77    |                     |
|      | 37 (48%)   |             |             |             |       |                     |

Table 14 Comparison of evaluation based on the criteria of UTI and doctor in charge

| Efficacy |                              | Excellent | Good or moderate | Fair | Poor | Total |
|----------|------------------------------|-----------|------------------|------|------|-------|
| Drug     | Criteria                     |           |                  |      |      |       |
| 1g×2     | Criteria of UTI              | 14        | 32               | —    | 23   | 69    |
|          |                              |           |                  | 23   |      |       |
|          | Criteria of doctor in charge | 9         | 31               | 21   | 8    | 69    |
|          |                              |           |                  | 29   |      |       |
| 2g×1     | Criteria of UTI              | 9         | 35               | —    | 33   | 77    |
|          |                              |           |                  | 33   |      |       |
|          | Criteria of doctor in charge | 8         | 29               | 29   | 11   | 77    |
|          |                              |           |                  | 40   |      |       |

Fig. 4 Changes in sensitivity pattern of isolated bacteria due to treatment



低尿中濃度と臨床効果とを比較することにつながる訳である。

結論からいえば、2回分割投与の方がやや有利な成績を保っているが推計学的には有意の差とはならなかった。

石神、梅津ら<sup>8)</sup>の複雑性尿路感染症を対象とする本薬剤1g 2分割投与および2g 2分割投与による治療効果の比較検討成績と我々の成績を比較するとFig. 7のように興味深い知見が得られた。

両トライアルの対象がともに複雑性尿路感染症であ

Table 15(A) Bacteriological response to cefotetan 1g×2

| Isolated organisms                    |                                    | Before treatment | Efficacy on bacteria |           |           | Elimination rate (%) | Appeared after treatment |                  |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------|-----------|-----------|----------------------|--------------------------|------------------|
|                                       |                                    |                  | Eliminated           | Decreased | Unchanged |                      | >10 <sup>3</sup>         | <10 <sup>3</sup> |
| <i>S.faecalis</i>                     |                                    | 17               | 6                    | 1         | 10        | 6/17 (35.3)          | 10                       | 2                |
| Other GPC                             | <i>S.aureus</i>                    | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)            | 1                        |                  |
|                                       | <i>S.epidermidis</i>               | 2                | 2                    |           |           | 2/2 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>S.faecium</i>                   |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | $\beta$ - <i>Streptococcus</i> GPC |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | Subtotal                           | 5                | 5                    |           |           | 5/5 (100)            | 1                        |                  |
| <i>E.coli</i>                         |                                    | 15               | 15                   |           |           | 15/15 (100)          |                          |                  |
| <i>Klebsiella</i>                     | <i>K.pneumoniae</i>                | 10               | 8                    | 1         | 1         | 8/10 (80.0)          |                          |                  |
|                                       | <i>K.ozanae</i>                    |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
| <i>Proteus</i>                        | <i>P.vulgaris</i>                  |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | <i>P.morganii</i>                  | 6                | 6                    |           |           | 6/6 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>P.mirabilis</i>                 | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>P.inconstans</i>                | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>P.rettgeri</i>                  | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>Proteus</i> sp.                 |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | Subtotal                           | 13               | 13                   |           |           | 13/13 (100)          |                          |                  |
| <i>Enterobacter &amp; Citrobacter</i> | <i>E.aerogenes</i>                 |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | <i>E.cloacae</i>                   |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | <i>C.freundii</i>                  | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
|                                       | Subtotal                           | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
| <i>Serratia (S.marcescens)</i>        |                                    | 20               | 15                   | 3         | 2         | 15/20 (75.0)         |                          | 1                |
| <i>H.alvei</i>                        |                                    | 2                | 2                    |           |           | 2/2 (100)            |                          |                  |
| <i>P.aeruginosa</i>                   |                                    | 7                | 3                    | 1         | 3         | 3/7 (42.9)           | 3                        |                  |
| Other <i>Pseudomonas</i>              | <i>P.putida</i>                    | 4                | 4                    |           |           | 4/4 (100)            |                          | 2                |
|                                       | <i>P.maltophilia</i>               | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>P.cepacia</i>                   | 4                | 2                    |           | 2         | 2/4 (50.0)           |                          |                  |
|                                       | Subtotal                           | 11               | 9                    |           | 2         | 9/11 (81.8)          |                          | 2                |
| Other NF-GNR                          | <i>A.calcoaceticus</i>             | 3                | 1                    | 1         | 1         | 1/3 (33.3)           | 1                        |                  |
|                                       | <i>A.bronchicanis</i>              | 3                | 2                    |           | 1         | 2/3 (66.7)           |                          |                  |
|                                       | <i>A.faecalis</i>                  | 2                | 2                    |           |           | 2/2 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>A.denitrificans</i>             | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>A.xylosoxidans</i>              |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | <i>Achromobacter</i> sp.           |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | <i>A.hydrophila</i>                |                  |                      |           |           |                      |                          |                  |
|                                       | <i>F.meningosepticum</i>           | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>Flavobacterium</i> sp.          | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
|                                       | <i>A.viridans</i>                  | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)            |                          |                  |
|                                       | GNR                                |                  |                      |           |           |                      |                          | 1                |
|                                       | Subtotal                           | 12               | 9                    | 1         | 2         | 9/12 (75.0)          | 1                        | 1                |
| GPC total                             |                                    | 22               | 11                   | 1         | 10        | 11/22 (50.0)         | 11                       | 2                |
| GNR total                             |                                    | 91               | 75                   | 6         | 10        | 75/91 (82.4)         | 4                        | 4                |
| Total                                 |                                    | 113              | 86                   | 7         | 20        | 86/113 (76.1)        | 15                       | 6                |

Table 15(B) Bacteriological response to cefotetan 2g×1

| Isolated organisms                    |                           | Before treatment | Efficacy on bacteria |           |           | Elimination rate<br>(%) | Appeared after treatment |                  |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------|----------------------|-----------|-----------|-------------------------|--------------------------|------------------|
|                                       |                           |                  | Eliminated           | Decreased | Unchanged |                         | >10 <sup>3</sup>         | <10 <sup>3</sup> |
| <i>S. faecalis</i>                    |                           | 14               | 3                    | 1         | 10        | 3/14 (21.4)             | 8                        | 4                |
| Other GPC                             | <i>S. aureus</i>          | 2                | 1                    |           | 1         | 1/2 (50.0)              | 1                        |                  |
|                                       | <i>S. epidermidis</i>     | 4                | 4                    |           |           | 4/4 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>S. faecium</i>         |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | $\beta$ -Streptococcus    | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)               |                          |                  |
|                                       | GPC                       |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
| Subtotal                              |                           | 7                | 6                    |           | 1         | 6/7 (85.7)              | 1                        |                  |
| <i>E. coli</i>                        |                           | 12               | 12                   |           |           | 12/12 (100)             |                          |                  |
| <i>Klebsiella</i>                     | <i>K. pneumoniae</i>      | 8                | 8                    |           |           | 8/8 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>K. ozaenae</i>         | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)               |                          |                  |
| <i>Proteus</i>                        | <i>P. vulgaris</i>        | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>P. morganii</i>        | 6                | 6                    |           |           | 6/6 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>P. mirabilis</i>       | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>P. inconstans</i>      | 2                | 2                    |           |           | 2/2 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>P. rettgeri</i>        | 6                | 5                    |           | 1         | 5/6 (83.3)              |                          |                  |
|                                       | <i>Proteus</i> sp.        | 2                | 2                    |           |           | 2/2 (100)               |                          |                  |
|                                       | Subtotal                  | 22               | 21                   |           | 1         | 21/22 (95.5)            |                          |                  |
| <i>Enterobacter &amp; Citrobacter</i> | <i>E. aerogenes</i>       | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>E. cloacae</i>         | 4                | 2                    | 2         |           | 2/4 (50.0)              |                          |                  |
|                                       | <i>C. freundii</i>        | 2                | 2                    |           |           | 2/2 (100)               |                          |                  |
|                                       | Subtotal                  | 9                | 7                    | 2         |           | 7/9 (77.8)              |                          |                  |
| <i>Serratia (S. marcescens)</i>       |                           | 27               | 19                   | 1         | 7         | 19/27 (70.4)            |                          |                  |
| <i>P. aeruginosa</i>                  |                           | 13               | 3                    | 3         | 7         | 3/13 (23.1)             | 5                        |                  |
| Other Pseudomonas                     | <i>P. putida</i>          | 1                |                      |           | 1         | 0/1 (0.0)               | 1                        |                  |
|                                       | <i>P. maltophilia</i>     |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | <i>P. cepacia</i>         | 2                | 1                    |           | 1         | 1/2 (50.0)              |                          |                  |
|                                       | Subtotal                  | 3                | 1                    |           | 2         | 1/3 (33.3)              | 1                        |                  |
| Other NF-GNR                          | <i>A. calcoaceticus</i>   | 3                | 3                    |           |           | 3/3 (100)               | 2                        |                  |
|                                       | <i>A. bronchialis</i>     | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>A. faecalis</i>        |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | <i>A. denitrificans</i>   |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | <i>A. xylosoxidans</i>    |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | <i>Achromobacter</i> sp.  | 1                |                      | 1         |           | 0/1 (0.0)               |                          |                  |
|                                       | <i>A. hydrophila</i>      | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>F. meningosepticum</i> |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | <i>Flavobacterium</i> sp. | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)               |                          |                  |
|                                       | <i>A. viridans</i>        |                  |                      |           |           |                         |                          |                  |
|                                       | GNR                       | 1                | 1                    |           |           | 1/1 (100)               |                          | 1                |
| Subtotal                              |                           | 8                | 7                    | 1         |           | 7/8 (87.5)              | 2                        | 1                |
| GPC total                             |                           | 21               | 9                    | 1         | 11        | 9/21 (42.9)             | 9                        | 4                |
| GNR total                             |                           | 103              | 79                   | 7         | 17        | 79/103 (76.7)           | 8                        | 1                |
| Total                                 |                           | 124              | 88                   | 8         | 28        | 88/124 (71.0)           | 17                       | 5                |

Fig. 5 (A) Changes in maximum MIC of bacteria isolated due to CTT(1g×2)×5 days treatment

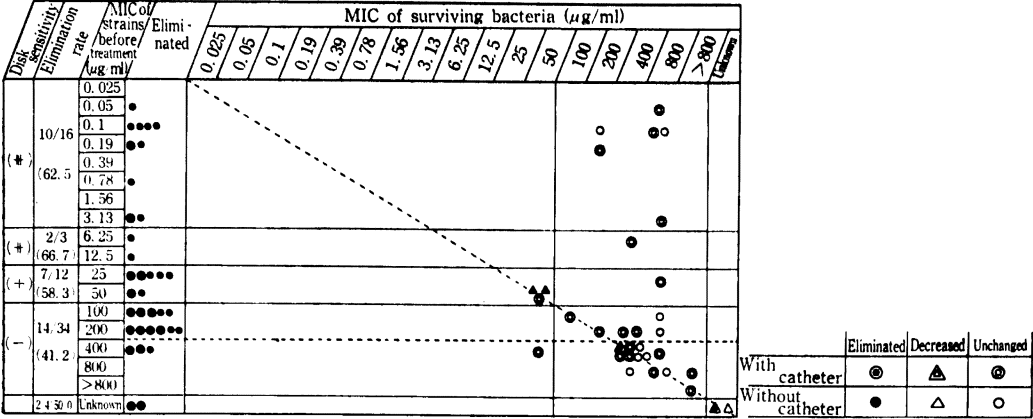
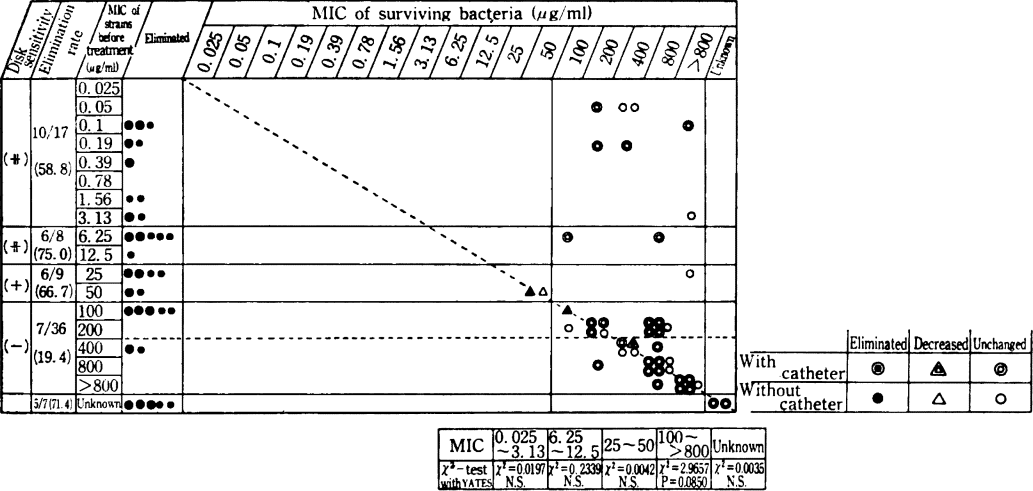


Fig. 5 (B) Changes in maximum MIC of bacteria isolated due to CTT(2g×1)×5 days treatment



り、同じ泌尿器科医の検討とはいえ背景因子が異なるトライアルを全く同じレベルで議論することはかならずしも適当とは考えないが、1g 2回投与群の成績が両トライアルにおいてはほぼ同率の有効率であることは単なる偶然の一致とは考え難い。

そこで両トライアルの所見を同一レベルのものと解釈して石神らの0.5g 2回投与の成績と我々の2g 1回の成績を比較するとほぼ同じ程度の有効率になっている。0.5g 投与の12時間後の尿中濃度は133(±68)μg/mlと報告<sup>2)</sup>されている。ところが前にも述べたように2g 1回投与の24時間後の濃度もまた131μg/mlであった。治療期間中の最低濃度がほぼ同レベルの両群において治療効果が近似の有効率になっているということは治療期間中の薬剤最低濃度が治療成績をかなり規定

しているかのごとく思わせる極めて示唆に富んだdataと考える。2g 1回投与の場合の最高尿中濃度は逆に1g 2回の場合の2倍値になっているにもかかわらず、そのような成績になっていることは少なくともこのようなβ-lactam系薬剤においては尿中最低濃度が治療効果を決める重要な因子となっているものと考えられる。このように尿中最低濃度が治療成績に強い影響を与えているという事実は我々の別の抗生剤でのトライアルでも経験していることであり臨床的に意義深い知見といえよう。

以上述べてきたことから考えると、やむを得ず薬剤投与が1日1回しか可能でない場合には尿中最低濃度を考えながら薬剤投与量を考慮すればそれなりの治療成績を得られることが推定できるわけである。ことにcefotetanのようなlong actingな薬剤においては患者の治療

Fig. 6 (A) Changes of bacterial count—total strains—

| 1g × 2                  | Two days after treatment |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |  |
|-------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--|
|                         | 0                        | <10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>5</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>8</sup> | >10 <sup>8</sup> |  |
| One day after treatment | 0                        | 24               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| <10 <sup>3</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>3</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>4</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>5</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>6</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>7</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>8</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| >10 <sup>8</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |

Fig. 6(B) Changes of bacterial count—*Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. faecalis*, other GPC, NF-GNR—

| 1g × 2                  | Two days after treatment |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |  |
|-------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--|
|                         | 0                        | <10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>5</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>8</sup> | >10 <sup>8</sup> |  |
| One day after treatment | 0                        | 12               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| <10 <sup>3</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>3</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>4</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>5</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>6</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>7</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>8</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| >10 <sup>8</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |

Fig. 6 (C) Changes of bacterial count—*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*—

| 1g × 2                  | Two days after treatment |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |  |
|-------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--|
|                         | 0                        | <10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>5</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>8</sup> | >10 <sup>8</sup> |  |
| One day after treatment | 0                        | 39               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| <10 <sup>3</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>3</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>4</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>5</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>6</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>7</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>8</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| >10 <sup>8</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |

| 2g × 1                  | Two days after treatment |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |  |
|-------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--|
|                         | 0                        | <10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>5</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>8</sup> | >10 <sup>8</sup> |  |
| One day after treatment | 0                        | 23               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| <10 <sup>3</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>3</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>4</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>5</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>6</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>7</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>8</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| >10 <sup>8</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |

| 2g × 1                  | Two days after treatment |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |  |
|-------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--|
|                         | 0                        | <10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>5</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>8</sup> | >10 <sup>8</sup> |  |
| One day after treatment | 0                        | 13               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| <10 <sup>3</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>3</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>4</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>5</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>6</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>7</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>8</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| >10 <sup>8</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |

| 2g × 1                  | Two days after treatment |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |  |
|-------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--|
|                         | 0                        | <10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>5</sup> | 10 <sup>6</sup> | 10 <sup>7</sup> | 10 <sup>8</sup> | >10 <sup>8</sup> |  |
| One day after treatment | 0                        | 46               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| <10 <sup>3</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>3</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>4</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>5</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>6</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>7</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| 10 <sup>8</sup>         | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |
| >10 <sup>8</sup>        | 0                        | 0                | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0                |  |

| Increase rate | χ <sup>2</sup> test     |
|---------------|-------------------------|
| 27 46 (38.7%) | χ <sup>2</sup> = 0.7704 |
| 38 55 (69.1%) | P = 0.3801              |

○ Without catheter, ● With catheter

Table 16(A) Concentration of cefotetan in culture of Uricult®

| Cefotetan<br>concentration in<br>added solution( $\mu\text{g/ml}$ ) | Presumed concentration of<br>remained solution( $\mu\text{g/ml}$ ) |         |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                     | Middle                                                             | Surface |
| 500                                                                 | 25                                                                 | 500     |
| 100                                                                 | 5.0                                                                | 100     |
| 20                                                                  | 1.0                                                                | 20      |

Table 16(B) Results in tests

| Organism                       | MIC* of<br>cefotetan | Cefotetan concentration in urine |                      |                                    |
|--------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------------------|
|                                |                      | 500 $\mu\text{g/ml}$             | 100 $\mu\text{g/ml}$ | 20 $\mu\text{g/ml}$                |
| <i>S.marcescens</i>            | 0.78                 | (—)                              | (—)                  | (—)                                |
| <i>K.pneumoniae</i>            | 0.2                  | (—)                              | (—)                  | (—)                                |
| <i>E.coli</i> NIHJ             | 0.1                  | (—)                              | (—)                  | $<10^3/\text{ml}$ $\frac{10^3}{3}$ |
| <i>P.mirabilis</i> ATCC 21000  | 0.05                 | (—)                              | (—)                  | (—)                                |
| <i>P.aeruginosa</i> NCTC 10490 | 800                  | $10^4/\text{ml}$                 | $10^5/\text{ml}$     | $10^5/\text{ml}$                   |
| <i>S.faecalis</i> ATCC 8043    | 200                  | $10^4/\text{ml}$                 | $10^5/\text{ml}$     | $10^5/\text{ml}$                   |

•  $10^6$  CFU/ml

Table 17 Usefulness judged by doctor in charge

| Score<br>Usefulness<br>Drug | 100~80                       | 79~60        | 59~40       | 39~20          | 19~1      | Total | U-test                  |
|-----------------------------|------------------------------|--------------|-------------|----------------|-----------|-------|-------------------------|
|                             | Sufficiently<br>satisfactory | Satisfactory | Common      | Unsatisfactory | Useless   |       |                         |
| 1g×2                        | 10<br>(15%)                  | 32<br>(46%)  | 17<br>(25%) | 8<br>(12%)     | 2<br>(3%) | 69    | Z = 1.234<br>P = 0.2173 |
|                             | 42 (61%)                     |              |             |                |           |       |                         |
| 2g×1                        | 9<br>(12%)                   | 26<br>(34%)  | 33<br>(43%) | 9<br>(12%)     | 0<br>(—)  | 77    |                         |
|                             | 35 (46%)                     |              |             |                |           |       |                         |

Table 19 Side effects

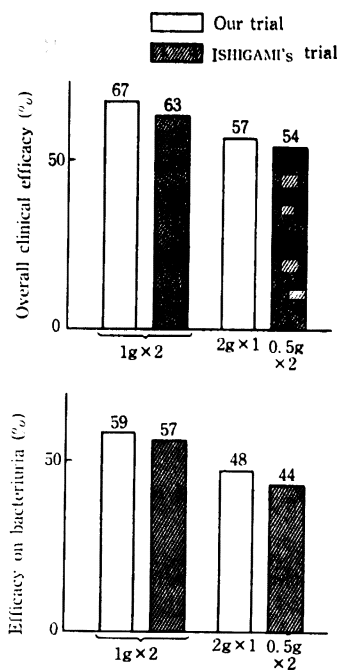
| Drug          | Sex | Age | Type             | Date       |                    | Administration                 | Incidence<br>of<br>appearance | Test |
|---------------|-----|-----|------------------|------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|------|
|               |     |     |                  | Appearance | Dis-<br>appearance |                                |                               |      |
| 1g $\times$ 2 | M   | 74  | Eruption         | 1st day    | 1st day            | Discontinued                   | $\frac{1}{40}$ (1.3%)         | N.S. |
| 2g $\times$ 1 | M   | 60  | Drug<br>eruption | 3rd day    |                    | Continued<br>(Antihistaminics) | $\frac{1}{81}$ (1.1%)         |      |

Table 18 Changes in laboratory test results

| Item              |          |         | Drug | Total<br>No.of<br>cases | No. of cases with changes<br>in laboratory test result |                |               |   |   |      | Deteriora-<br>tion<br>attributed to<br>drug(C+D+E) | Test on deteriora-<br>tion rate<br>(FISHER's exact )<br>(probability test) |          |
|-------------------|----------|---------|------|-------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|---------------|---|---|------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------|
|                   |          |         |      |                         | Im-<br>proved                                          | Un-<br>changed | Deterioration |   |   |      |                                                    |                                                                            |          |
|                   |          |         |      |                         |                                                        |                | A             | B | C | D    |                                                    |                                                                            | E        |
| Blood             | RBC      | 1g×2    | 76   | 1                       | 68                                                     | 5              | 2             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 87   | 2                       | 79                                                     | 5              | 1             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
|                   | Hb       | 1g×2    | 75   | 1                       | 68                                                     | 6              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 86   | 2                       | 78                                                     | 5              | 1             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
|                   | Ht       | 1g×2    | 75   | 1                       | 69                                                     | 5              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 84   | 1                       | 78                                                     | 4              | 1             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
|                   | WBC      | 1g×2    | 75   | 12                      | 56                                                     | 4              | 2             | 1 | 0 | 0    | 1.3%                                               | P=0.3535                                                                   |          |
|                   |          | 2g×1    | 86   | 23                      | 52                                                     | 9              | 0             | 1 | 1 | 0    | 2.3%                                               |                                                                            |          |
|                   | Hemogram | Baso.   | 1g×2 | 48                      | 1                                                      | 47             | 0             | 0 | 0 | 0    | 0                                                  | 0%                                                                         | N.S.     |
|                   |          |         | 2g×1 | 47                      | 2                                                      | 45             | 0             | 0 | 0 | 0    | 0                                                  | 0%                                                                         |          |
|                   |          | Eosino. | 1g×2 | 48                      | 1                                                      | 47             | 0             | 0 | 0 | 0    | 0                                                  | 0%                                                                         | N.S.     |
|                   |          |         | 2g×1 | 50                      | 3                                                      | 47             | 0             | 0 | 0 | 0    | 0                                                  | 0%                                                                         |          |
|                   |          | Neutro. | 1g×2 | 49                      | 1                                                      | 46             | 1             | 0 | 1 | 0    | 0                                                  | 2.0%                                                                       | P=0.4949 |
|                   |          |         | 2g×1 | 50                      | 4                                                      | 45             | 1             | 0 | 0 | 0    | 0                                                  | 0%                                                                         |          |
| Lymph.            | 1g×2     | 48      | 1    | 45                      | 1                                                      | 1              | 0             | 0 | 0 | 0%   | N.S.                                               |                                                                            |          |
|                   | 2g×1     | 50      | 3    | 47                      | 0                                                      | 0              | 0             | 0 | 0 | 0%   |                                                    |                                                                            |          |
| Mono.             | 1g×2     | 47      | 0    | 46                      | 0                                                      | 1              | 0             | 0 | 0 | 0%   | N.S.                                               |                                                                            |          |
|                   | 2g×1     | 50      | 1    | 49                      | 0                                                      | 0              | 0             | 0 | 0 | 0%   |                                                    |                                                                            |          |
| Platelet          | 1g×2     | 57      | 1    | 54                      | 1                                                      | 0              | 1             | 0 | 0 | 1.8% | N.S.                                               |                                                                            |          |
|                   | 2g×1     | 59      | 2    | 56                      | 0                                                      | 0              | 1             | 0 | 0 | 1.7% |                                                    |                                                                            |          |
| Liver<br>function | GOT      | 1g×2    | 76   | 2                       | 66                                                     | 5              | 1             | 2 | 0 | 0    | 2.6%                                               | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 86   | 3                       | 75                                                     | 2              | 5             | 0 | 1 | 0    | 1.2%                                               |                                                                            |          |
|                   | GPT      | 1g×2    | 76   | 1                       | 70                                                     | 4              | 0             | 1 | 0 | 0    | 1.3%                                               | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 86   | 3                       | 77                                                     | 2              | 3             | 0 | 1 | 0    | 1.2%                                               |                                                                            |          |
|                   | Al-P     | 1g×2    | 70   | 0                       | 68                                                     | 2              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 83   | 2                       | 80                                                     | 1              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
| Renal<br>function | BUN      | 1g×2    | 75   | 2                       | 69                                                     | 3              | 0             | 1 | 0 | 0    | 1.3%                                               | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 85   | 6                       | 78                                                     | 0              | 0             | 1 | 0 | 0    | 1.2%                                               |                                                                            |          |
|                   | S-Cr     | 1g×2    | 73   | 0                       | 67                                                     | 3              | 1             | 2 | 0 | 0    | 2.7%                                               | P=0.2146                                                                   |          |
|                   |          | 2g×1    | 84   | 5                       | 76                                                     | 2              | 1             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
|                   | CCr      | 1g×2    | 3    | 0                       | 3                                                      | 0              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 4    | 2                       | 1                                                      | 0              | 1             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
| Electrolyte       | Na       | 1g×2    | 74   | 1                       | 71                                                     | 2              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 84   | 0                       | 84                                                     | 0              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
|                   | K        | 1g×2    | 74   | 0                       | 69                                                     | 3              | 1             | 1 | 0 | 0    | 1.4%                                               | P=0.4713                                                                   |          |
|                   |          | 2g×1    | 83   | 2                       | 79                                                     | 1              | 1             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |
|                   | Cl       | 1g×2    | 74   | 0                       | 71                                                     | 3              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 | N.S.                                                                       |          |
|                   |          | 2g×1    | 84   | 0                       | 84                                                     | 0              | 0             | 0 | 0 | 0    | 0%                                                 |                                                                            |          |

A: Definitely not, B: Probably not, C: Possible, D: Probable, E: Definite

Fig. 7 Comparison of clinical and bacteriological efficacy in our trial and ISHIGAMI's trial



条件によっては、投与量をそれなりに考慮すれば1日1回投与法を採用してよいものと考ええる。

#### 文 献

- 1) IWANAMI, M.; T. MAEDA, M. FUJIMOTO, Y. NAGANO, N. NAGANO, A. YAMAZAKI, T. SHIBANUMA K. TAMAZAWA & K. YANO: Synthesis of New Cephamycin Derivatives and a Novel Rearrangement between Isothiazolethioacetamides and 1,3-Dithietanecarboxamides. Chem. Pharm. Bull. 28 (9): 2629~2636, 1980
- 2) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。YM09330, 1980, 長崎
- 3) 梅津敬一, 石神襄次ら: 複雑性尿路感染症に対するYM09330の臨床評価—Cefmetazoleを対照薬とした二重盲検比較試験—第29回日本化学療法学会西日本支部総会発表 (演題 No. 80), 1980, 広島

# CLINICAL EFFECTS OF THE COMPARATIVE STUDY BETWEEN 2g ONCE A DAY AND 1g TWICE A DAY ADMINISTRATION OF CEFOTETAN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIKI KUMAMOTO and AKIRA NISHIO

Department of Urology, Sapporo Medical College

KAZUHIRO KURODA

Department of Urology, Asahikawa Medical College

ICHIRO TSUJI

Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine

TOMIHISA HUNYU

Department of Urology, Hirosaki University, School of Medicine

TSUTOMU OHORI

Department of Urology, Iwate Medical University, School of Medicine

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

SEIICHI ORIKASA

Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

KIICHI SUZUKI

Department of Urology, Yamagata University, School of Medicine

YASUO SHIRAIWA

Department of Urology, Fukushima Medical College

AKIMI OGAWA

Department of Urology, Shinshu University, School of Medicine

YOSHIO Aso

Department of Urology, Hamamatsu Medical College

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center

TSUNEO TANAKA

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

1) We administered cefotetan to patients with complicated urinary tract infections either at a single dose of 2 g/day or in two divided doses of 1 g each per day and studied whether the different methods of administration would affect the clinical efficacy, or its effect on bacteriuria or pyuria.

2) Of those patients in whom we could study the therapeutic results 69 patients received 1 g twice a day and 77 patients received 2 g once a day. If we look at their background factors, almost all of the patients were elderly patients and 60% of them were catheter-bearing patients; 47% of the patients suffered from multiple bacteria infections so that this patient group can be described as suffering from rather complicated urinary tract infections. However, there was no significant difference in regard

to background factors between the two groups. The efficacy rates based on UTI judgmental criteria for the two groups was as follows: overall clinical efficacy was 67% in the 1 g×2 group and 57% in the 2 g×1 group, the bacteriological effect was 59% in the 1 g×2 group and 48% in the 2 g×1 group and the efficacy on pyuria was 57% in the 1 g×2 group and 52% in the 2 g×1 group. Thus statistically no significant difference was observed between the two groups. However, in regard to overall clinical efficacy the 1 g×2 group exhibited slightly superior results in comparison with the 2 g×1 group.

The clinical effect based on the judgment of the attending physician was 59% in the 1 g×2 group and 48% in the 2 g×1 group so that this rate was about 10% lower than the above-mentioned efficacy rate based on UTI judgmental criteria.

3) No notable abnormalities were reported in regard to side-effects or clinical test results.