

複雑性尿路感染症に対する MK-0787/MK-0791 と
Cefoperazone の比較検討

河 田 幸 道

福井医科大学泌尿器科学教室

西 浦 常 雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

折 笠 精 一

東北大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

町 田 豊 平・小 野 寺 昭 一

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

三 橋 慎 一

東京厚生年金病院泌尿器科

北 川 龍 一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室

松 本 泰

帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科

大 越 正 秋・河 村 信 夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

阿 曾 佳 郎・太 田 信 隆

浜松医科大学泌尿器科学教室

名 出 頼 男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

小 幡 浩 司

名古屋第二赤十字病院泌尿器科

久 住 治 男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

多 田 茂・田 島 和 洋

三重大学医学部泌尿器科学教室

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

石 神 襄 次・守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳・中 野 博

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒 川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

藤 田 幸 利

高知医科大学泌尿器科学教室

熊 沢 浄 一

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作・植 田 省 吾

久留米大学医学部泌尿器科学教室

眞 崎 善 二 郎・中 牟 田 誠 一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

大 井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男

東京大学医学部保健管理理学教室

(昭和 60 年 12 月 20 日受付)

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質 MK-0787 と、腎の dehydropeptidase の阻害剤である MK-0791 の 1:1 の配合剤 (以下 MK) の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefoperazone (CPZ) を対照とした well controlled study を行なった。

MK は 1 回 1 g (MK-0787 として 0.5 g), CPZ も 1 回 1 g をいずれも 1 日 2 回、点滴静注により 5 日間投与した後、UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定したが、両群の背景因子には差を認めなかった。

総合有効率は MK 投与群の 108 例で 74.1% と、CPZ 投与群の 115 例中 55.7% に比べ有意に高く、UTI 疾患病態群毎の比較では、第 2 群と第 6 群において MK の臨床効果が有意に高かった。また細菌消失率も、MK 投与群では 160 株中 86.9% と、CPZ 投与群における 174 株中 74.1% より有意に高く、菌種別には *S. aureus*, *C. freundii* の消失率が MK 投与群において有意に高かった。

投与後出現細菌は MK 投与群では 29 例 (26.9%) から 36 株、CPZ 投与群では 36 例 (31.3%) から 47 株が分離されたが、出現頻度、分離菌種の内訳は両群間に差を認めなかった。副作用は MK 投与群に 1 例 (0.7%), CPZ 投与群に 3 例 (2.1%) 認められ、また臨床検査値の異常は MK 投与群に 10 例 (17 件)、CPZ 投与群に 15 例 (31 件) 認められたが、両群間に差はなかった。

これらの成績から、MK は複雑性尿路感染症の治療に際して有用性の高い薬剤であると考えられた。

MK-0787 (imipenem) は 1976 年, 米国メルク社研究所において *Streptomyces cattleya* の培養濾液中より分離されたカルバペネム系抗生物質, thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体である¹⁾(Fig. 1)。しかし, MK-0787 は主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化されるため²⁾, この酵素の特異的阻害剤として MK-0791 (cilastatin sodium) が開発された³⁾(Fig. 1)。

MK-0787 は同量の MK-0791 を配合したときに尿中回収率が最も高く⁴⁾, しかも動物実験で認められた MK-0787 による軽度の腎障害も軽減されるため⁵⁾, 臨床的には MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の配合剤(以下 MK)として用いられることになった。

MK-0787 は *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* はもとより, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* など, 複雑性尿路感染症の原因となる大部分のグラム陰性桿菌, および *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を示すことが知られている^{6,7)}。一方, MK-0787 は主に腎から排泄され, MK-0791 の同量を同時に投与した際の MK-0787 の尿中回収率は, 6 時間以内に約 70% と報告されている⁸⁾。

これらのことから MK は, 複雑性尿路感染症の治療に際して有用性が高いことが示唆され, 事実, 全国集計成績でも, UTI 薬効評価基準により判定された複雑性尿路感染症 303 例中, 236 例 (77.9%) が著効または有効という優れた成績が得られ, また細菌学的効果においても, 431 株中 369 株 (85.6%) が消失するという, 高い細菌消失率が得られている⁹⁾。

そこで, 尿路感染症に対する MK の有効性と安全性を客観的に評価する目的で, 複雑性尿路感染症を対象に, cefoperazone (CPZ) を対照薬とした比較検討を行なうこととしたが, 両剤は溶解速度, 溶液の色調などに差があり, 厳密に識別不能性を確保することは困難と考えられたため, well controlled study とした。

I. 対象および検討方法

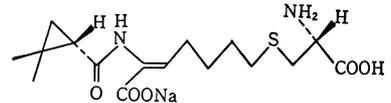
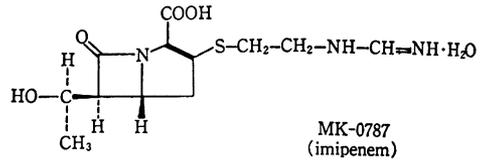
1. 対象疾患および患者条件

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^{10,11)}に従い, 5 コ/hpf 以上の膿尿と 10⁴ コ/ml 以上の細菌尿を有する 16 歳以上の入院症例とした。臨床検討は全国 54 施設の泌尿器科において, 昭和 60 年 1 月より同年 7 月の間に行なわれた。

2. 供用薬剤

検討薬剤として 1 バイアル中に MK-0787 0.5 g と MK-0791 0.5 g を含有する製剤を, また対照薬剤とし

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787 and MK-0791



て 1 バイアル中に CPZ 1 g を含有する製剤を準備し, 1 症例分として 12 バイアルを 1 箱に収め, 薬剤名を MK・CPZ と記載したラベルを貼付し, 開箱するまでいずれの薬剤も識別不可能な状態とした。

薬剤の割付けはあらかじめコントローラー(田中恒男)が無作為に行ない, 組ごとにセットして各研究参加施設に送付したが, キーテーブルは検討期間終了までコントローラーが保管した。

対照薬剤として CPZ を選んだ理由は, CPZ が複雑性尿路感染症の治療上最も強力で, しかも広く用いられる第 3 世代のセフェム剤の中で, *P. aeruginosa* に対しても有効な唯一の薬剤であるためである。

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, 臨床検討前と検討期間終了後の 2 回, 星薬科大学薬剤学教室(主任, 永井恒司教授)に依頼して行なった。含量試験の方法は, MK-0787 は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いた円筒平板法, MK-0791 は紫外吸光度計を用いた液体クロマトグラフ法により, また CPZ は *P. aeruginosa* NCTC 10490 株を用いた円筒平板法によった。

3. 投与方法

両剤とも 1 回 1 バイアルを 1 日 2 回(朝・夕), 生理食塩液 100 ml に溶解し, 30 分以上かけて点滴静注した。

したがって 1 日投与量は, MK では MK-0787 1 g と MK-0791 1 g となり, また CPZ は 2 g となる。このような投与量を設定した理由は, MK については open trial の成績⁹⁾で, 1 日 0.5 g/0.5 g 投与例よりも 1 g/1 g 投与例における成績が優れており, しかも 1 g/1 g 投与例の有効率が 80% と高いことによる。また CPZ については, 複雑性尿路感染症に対する CPZ の一般的投与

量が1日2gであることによった。このため、配合剤であるMKとしての投与量はCPZと同量であるが、MK中の抗菌活性を有する成分であるMK-0787の投与量はCPZの半量ということになる。

なお、投薬期間はUTI薬効評価基準に従い5日間とした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準に従い、総合臨床効果、細菌学的効果などについて行なった。この場合、あらかじめ定めた実施要綱に従い、患者条件に違反した症例などは除外とし、また規定通り投薬されなかった症例などは脱落とし、いずれも臨床効果の判定は行なわれないこととした。

これらの除外、脱落および臨床効果の判定は、研究代表者(西浦常雄)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)および共同研究者のうちの6名(小野寺昭一、太田信隆、田島和洋、中野博、植田吾省、河田幸道)から成る効果判定委員会において開鍵前に行なった。

UTI薬効評価基準による判定とは別に、治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定することとした。

5. 分離菌の同定およびMICの測定

尿中の細菌はすべてdip slide法(ウリカルト使用)により分離し、各施設において24時間培養後菌数の判定を行ない、判定後直ちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定およびMICの測定を行なった。

MICの測定は日本化学療法学会標準法¹²⁾に従い、MK-0787とCPZについて測定した。また同時に β -lactamase産生能についても検討したが、 β -lactamase活性はacidometry diskおよびnitrocefin diskを用いて測定し、両diskともに陽性を示す株を β -lactamase high producer、acidometry diskには陰性であるがnitrocefin diskには陽性を示す株をlow producer、いずれにも陰性の株をnon-producerと判定した。

6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落例を含め、検討可能なすべての症例について、自覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響とを検討した。副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、投与薬剤との関連性をUTI薬効評価基準に従い、治療担当医が5段階に判定した。

7. 有用性

薬効と副作用などを勘案して治療担当医が有用性を判定した。有用性の判定には、一端に「非常に満足」、他

端に「非常に不満」と記したアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

8. 開鍵

検討期間終了後ケースカードを回収し、記載事項を確認した後、効果判定委員会において除外および脱落の判定を行ない、また完全に検討条件を満たした症例については、UTI薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認した上で、研究参加者立会いのもとにコントローラーがキーテーブルを開いた。

9. 統計的解析

開鍵後の資料の解析はコントローラーが責任を持って行なったが、解析にはノンパラメトリック法に基づいて、YATESの修正を用いた χ^2 検定法、FISCHERの直接確率計算法、MANN-WHITNEYのU検定法などを用いた。この場合、危険率は両側危険率を採用し、危険率5%以下を有意水準としたが、図表中には危険率5%以下($P \leq 0.05$)の場合には*印、1%以下($P \leq 0.01$)の場合には**印で示し、有意差の認められない場合にはN.S.と示した。

II. 成績

1. 供用薬剤の含量

臨床検討開始前の含量試験の成績では、各薬剤の表示力価または表示量に対しMK-0787は102.8%、MK-0791は103.4%、CPZは102.3%であり、また終了後の試験成績は、MK-0787は104.6%、MK-0791は103.9%、CPZは104.0%であり、両剤とも治療薬剤として適合していることが確認された。

2. 検討症例数

本検討に関して同意が得られ、薬剤の投与が行なわれた症例はTable 1のように、全体で289例であるが、このうち除外の55例、脱落の11例を除くMK投与群の108例、CPZ投与群の115例について背景因子の検討、臨床効果および有用性の判定を行なった。

除外および脱落の理由はTable 2に示したが、除外例

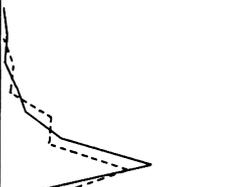
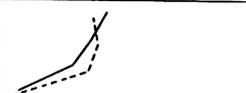
Table 1 Patients studied

	MK	CPZ *	χ^2 -test
No. of patients	142	147	
No. of patients excluded	29	26	N.S.
No. of drop out patients	5	6	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	108	115	N.S.
No. of patients evaluated for clinical adverse reactions	142	146	N.S.
No. of patients evaluated for laboratory adverse reactions	128	130	N.S.

Table 2 Reasons for exclusion and drop out

Reason		MK	CPZ	χ^2 -test
Exclusion	Disease out of the object	6	1	N.S.
	Pyuria less than 5 cells/hpf	3	6	
	Negative urine culture	9	9	
	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	4	5	
	Infection due to Fungi	7	5	
Sub total		29	26	
Drop out	Discontinued due to side effect	0	2	N.S.
	Insufficient examination	3	2	
	Violation of administration	2	2	
	Sub total	5	6	
Total		34	32	

Fig. 2 Background characteristics

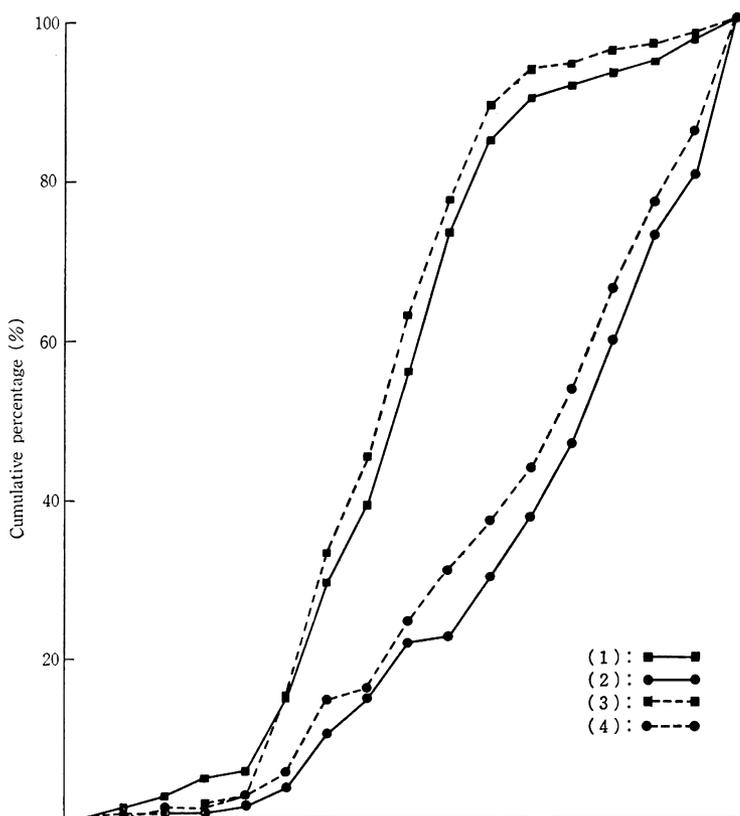
Item	Category	20 40 60 80 (%)	χ^2 -test
Sex	Male Female		N.S.
Age distribution	~19 20~29 30~39 40~49 50~59 60~69 70~79 80~		N.S.
Diagnosis	Pyelonephritis Cystitis		N.S.
Type of infection (UTI grouping)	G-1 G-2 G-3 G-4 G-5 G-6		N.S.
Symptoms	With Without		N.S.
Grade of pyuria (cells/HPF)	+++ ++ +(10~29) ±(5~9)		N.S.
β -lactamase producing organism	High producer Low producer Non-producer Unknown		N.S.

—: MK, ----: CPZ

Table 3 Organisms isolated from urine

	Isolates	No. of strains		χ^2 -test
		MK	CPZ	
GPC	<i>S. aureus</i>	12 (7.5%)	7 (4.0%)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	4 (2.5%)	11 (6.3%)	
	<i>S. haemolyticus</i>	1 (0.6%)	0	
	<i>S. hominis</i>	2 (1.3%)	0	
	<i>S. xylosus</i>	0	1 (0.6%)	
	D group streptococci	2 (1.3%)	1 (0.6%)	
	α -hemolytic streptococci	0	1 (0.6%)	
	<i>E. faecalis</i>	18 (11.3%)	18 (10.3%)	
	<i>E. faecium</i>	5 (3.1%)	4 (2.3%)	
	<i>E. avium</i>	0	1 (0.6%)	
	<i>Enterococcus</i> spp.	0	3 (1.7%)	
	<i>Micrococcus</i> spp.	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
	Sub total	45 (28.1%)	48 (27.6%)	
GPR		0	1 (0.6%)	N.S.
GNR	<i>E. coli</i>	11 (6.9%)	24 (13.8%)	
	<i>C. freundii</i>	9 (5.6%)	6 (3.4%)	
	<i>C. diversus</i>	0	1 (0.6%)	
	<i>K. pneumoniae</i>	5 (3.1%)	4 (2.3%)	
	<i>K. oxytoca</i>	3 (1.9%)	0	
	<i>K. ozaenae</i>	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
	<i>E. cloacae</i>	2 (1.3%)	3 (1.7%)	
	<i>E. aerogenes</i>	0	1 (0.6%)	
	<i>E. agglomerans</i>	3 (1.9%)	2 (1.1%)	
	<i>S. marcescens</i>	12 (7.5%)	18 (10.3%)	
	<i>S. liquefaciens</i>	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
	<i>S. odorifera</i> I	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
	<i>P. mirabilis</i>	8 (5.0%)	3 (1.7%)	
	<i>P. vulgaris</i>	0	4 (2.3%)	
	<i>M. morgani</i>	4 (2.5%)	5 (2.9%)	
	<i>P. rettgeri</i>	5 (3.1%)	2 (1.1%)	
	<i>P. stuartii</i>	0	1 (0.6%)	
	<i>P. aeruginosa</i>	28 (17.5%)	19 (10.9%)	
	<i>P. cepacia</i>	3 (1.9%)	2 (1.1%)	
	<i>P. putida</i>	3 (1.9%)	4 (2.3%)	
	<i>P. fluorescens</i>	1 (0.6%)	4 (2.3%)	
	<i>P. vesicularis</i>	1 (0.6%)	0	
	<i>X. maltophilia</i>	1 (0.6%)	3 (1.7%)	
	<i>Moraxella</i> sp.	0	1 (0.6%)	
	<i>A. calcoaceticus</i>	6 (3.8%)	3 (1.7%)	
	<i>A. anitratus</i>	1 (0.6%)	2 (1.1%)	
	<i>A. lwoffii</i>	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
	<i>F. odoratum</i>	1 (0.6%)	0	
	<i>Flavobacterium</i> spp.	2 (1.3%)	4 (2.3%)	
	<i>A. faecalis</i>	1 (0.6%)	3 (1.7%)	
	<i>Achromobacter</i> group VD	0	1 (0.6%)	
	Other GNR	1 (0.6%)	1 (0.6%)	
	Sub total	115 (71.9%)	125 (71.8%)	
Total	160	174		

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates (10⁸ cells/ml)



Treatment group	MIC of	Total	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																U-test
			≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
MK	MK(1)	132	2 (1.5)	2 (3.0)	3 (5.3)	1 (6.1)	12 (15.2)	19 (29.5)	13 (39.4)	22 (56.1)	23 (73.5)	15 (84.8)	7 (90.2)	2 (91.7)	2 (93.2)	2 (94.7)	4 (97.7)	3 (100)	(1) : (2) ★★
	CPZ(2)	132		1 (0.8)		1 (1.5)	3 (3.8)	9 (10.6)	6 (15.2)	9 (22.0)	1 (22.7)	10 (30.3)	10 (37.9)	12 (47.0)	17 (59.8)	17 (72.7)	10 (80.3)	26 (100)	(1) : (3) N.S.
CPZ	MK(3)	134	1 (0.7)		2 (2.2)	1 (3.0)	17 (15.7)	24 (33.6)	16 (45.5)	24 (63.4)	19 (77.6)	16 (89.6)	6 (94.0)	1 (94.8)	2 (96.3)	1 (97.0)	2 (98.5)	2 (100)	(2) : (4) N.S.
	CPZ(4)	134		2 (1.5)		2 (3.0)	4 (6.0)	12 (14.9)	2 (16.4)	11 (24.6)	9 (31.3)	8 (37.3)	9 (44.0)	13 (53.7)	17 (66.4)	14 (76.9)	12 (85.8)	19 (100)	(3) : (4) ★★

(%)

Table 4 Comparison of MIC of MK-0787 and CPZ related to the β -lactamase producibility

	MK-0787				CPZ			
	High (75)	Low (97)	Non (94)	Total (266)	High (75)	Low (97)	Non (94)	Total (266)
Range	0.02~>100	≤ 0.006 ~>100	≤ 0.006 ~>100	≤ 0.006 ~>100	0.2~>100	0.05~>100	0.01~>100	0.01~>100
MIC ₅₀	0.78	0.78	0.78	0.78	100	12.5	6.25	12.5
MIC ₉₀	6.25	3.13	6.25	6.25	>100	>100	50	>100
Geometric mean MIC	1.1	0.7	0.7	0.8	49.1	6.4	4.2	9.8
Mode	0.78	0.2	0.78	0.78	>100	25	25	>100

() : No. of strains

としては投薬前の尿中細菌数が 10^4 コ/ml 未満または陰性のものが最も多く、また脱落例は所定の時期に所定の検査が行なわれていないもの、および副作用や合併症などのために投薬が中止された症例であった。

3. 背景因子

各種の背景因子を比較検討した成績を一括して Fig. 2 に示したが、いずれの項目に関しても両群間に有意差を認めず、また原因菌分布 (Table 3) にも差を認めなかった。原因菌に対する両剤の MIC は、MK 投与群から分離された 160 株中の 132 株 (82.5%)、CPZ 投与群から分離された 174 株中の 134 株 (77.0%) について測定可能であったが、Fig. 3 のように MK-0787 の MIC 分

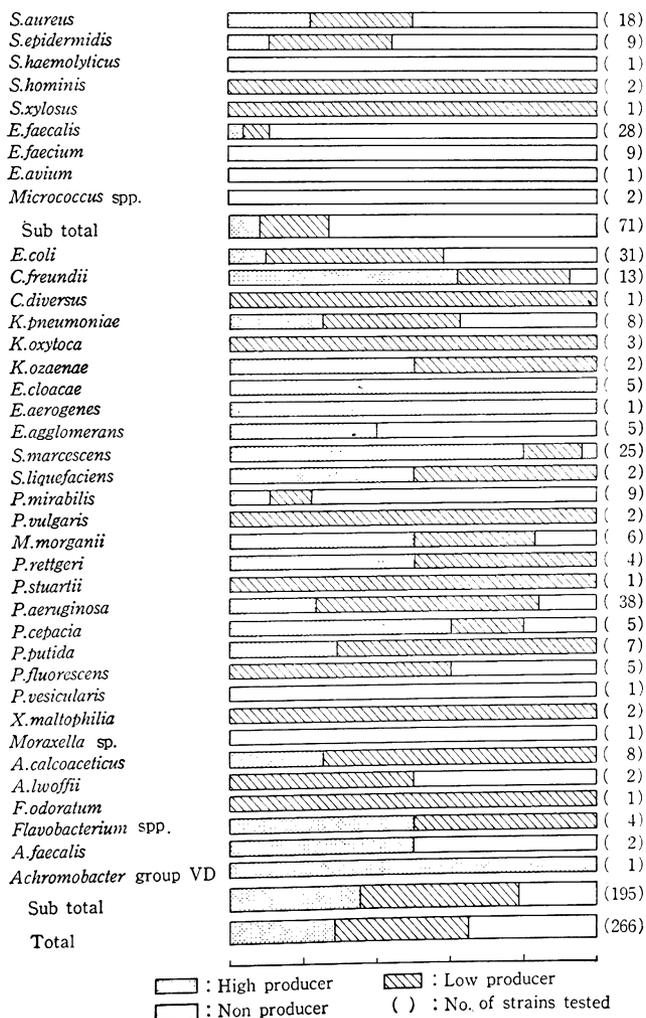
布、CPZ の MIC 分布のいずれに関しても両群間に差を認めなかった。しかし MK-0787 の MIC と CPZ の MIC とを比較すると、MK 投与群、CPZ 投与群のいずれにおいても MK-0787 の MIC が有意に優れていた。

これ以外にも体重、基礎疾患の種類、前投薬の有無、腎機能などについて検討したが、いずれも両群間に差を認めず、これらの結果から両群はほぼ対等な集団であり、したがって両群の比較検討は充分可能と考えられた。

4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され、MIC の測定が行なわれた 266 株に対する MK-0787 と

Fig. 4 Producibility of β -lactamase



CPZ の MIC を比較すると、Table 4 のように MK-0787 の MIC は CPZ のそれに比べ明らかに優れており、全体としては平均 3.6 管の差が認められた。

これを β -lactamase 産生能との関係で比較すると、MK-0787 の MIC は β -lactamase 産生能の程度に関係なくほぼ一定であり、 β -lactamase high producer, low producer, non-producer の 3 群間で差は認められない。一方、CPZ では non-producer と low producer に対する MIC には差がみられないが、high producer に対する MIC はこれらより明らかに高く、その差は平均 3 管以上となっている。これらのことから β -lactamase に対する安定性は、MK-0787 の方がより優れていると考えられた。

また β -lactamase 産生能の程度ごとに両剤の MIC を比較した場合にも、high producer, low producer, non-producer のいずれに対しても MK-0787 の MIC が有意に優れており、とくに high producer に対する両剤の MIC の差は平均 5.5 管と、最も著明であった。

次にグラム陽性球菌 (GPC) とグラム陰性桿菌 (GNR) とに分けて両剤の MIC を比較すると、MK-0787 の場合、MIC₅₀ は GPC, GNR のいずれに対しても 0.78 μ g/ml, MIC₉₀ は GPC に対して 50 μ g/ml, GNR に対して 3.13 μ g/ml であり、また geometric

mean MIC は GPC に対して 0.95, GNR に対して 0.74 μ g/ml と、両者間に大差を認めなかった。

一方 CPZ の場合も、MIC₅₀ は GPC に対して 12.5, GNR に対して 25 μ g/ml, MIC₉₀ は GPC, GNR のいずれに対しても >100 μ g/ml であり、また geometric mean MIC も GPC に対して 11.1, GNR に対して 9.4 μ g/ml と、両者間に大差を認めなかった。しかし MK-0787 と CPZ を比較した場合には、GPC, GNR のいずれに対しても MK-0787 の MIC が有意に優れていた。

菌種と β -lactamase 産生能との関係は Fig. 4 に示したが、GPC の 71 株では high producer が 6 株 (8.5%), low producer が 13 株 (18.3%) と β -lactamase 産生株の頻度は低いものの、GNR の 195 株では high producer が 69 株 (35.4%), low producer が 84 株 (43.1%) とその頻度は高く、尿路感染菌全体としては high producer が 28.2%, low producer が 36.5% であり、non-producer は 35.3% であった。

これを菌種別にみると、*Citrobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* などにおいて産生菌の頻度が高く、いずれも 90% 以上が β -lactamase 産生菌であった。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	U-test
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	MK	20	3	10	7	13/20 (65.0)	N.S.
		CPZ	28	2	13	13	15/28 (53.6)	
	2nd group (Post prostatectomy)	MK	11	0	10	1	10/11 (90.9)	.
		CPZ	12	0	5	7	5/12 (41.7)	
	3rd group (Upper UTI)	MK	12	7	3	2	10/12 (83.3)	N.S.
CPZ		6	2	2	2	4/6 (66.7)		
4th group (Lower UTI)	MK	21	10	8	3	18/21 (85.7)	N.S.	
	CPZ	26	9	11	6	20/26 (76.9)		
Sub total	MK	64	20	31	13	51/64 (79.7)	.	
	CPZ	72	13	31	28	44/72 (61.1)		
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	MK	23	4	7	12	11/23 (47.8)	N.S.
		CPZ	24	4	7	13	11/24 (45.8)	
	6th group (Catheter not indwelt)	MK	21	4	14	3	18/21 (85.7)	.
		CPZ	19	3	6	10	9/19 (47.4)	
Sub total	MK	44	8	21	15	29/44 (65.9)	N.S.	
	CPZ	43	7	13	23	20/43 (46.5)		
Total	MK	108	28	52	28	80/108 (74.1)	..	
	CPZ	115	20	44	51	64/115 (55.7)		

Table 6 Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Treatment group					
Eliminated	MK	28	13	11	31	72 (66.7)
	CPZ	20				
Decreased	MK	1	1	0	2	4 (3.7)
	CPZ	3				
Replaced	MK	4	0	3	14	18 (16.7)
	CPZ	3				
Unchanged	MK	2	0	4	12	14 (13.0)
	CPZ	4				
Effect on pyuria	MK	35 (32.4)	14 (13.0)	18 (15.7)	59 (54.6)	108 (Case
	CPZ	30 (26.1)				
Excellent	MK	28 (25.9)	(%)			
	CPZ	20 (17.4)				
Moderate	MK	52 (48.1)	Effect on pyuria : N.S. (U-test)			
	CPZ	44 (38.3)				
Poor	MK	28 (25.9)	Effect on bacteriuria : ** (U-test)			
	CPZ	51 (44.3)				

Table 7 Clinical assessment by physicians

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)	U-test
MK	108	29	52	14	13	81/108 (75.0)	
CPZ	115	22	46	19	28	68/115 (59.1)	

Table 8 Effect on subjective symptoms

Symptoms	Treatment group	No. of patients	Resolved	Improved	Unchanged	U-test
Fever	MK	29	24 (82.8)	1 (3.4)	4 (13.8)	N.S.
	CPZ	22	19 (86.4)	1 (4.5)	2 (9.1)	
Urinary frequency	MK	40	13 (32.5)	11 (27.5)	16 (40.0)	N.S.
	CPZ	39	7 (17.9)	8 (20.5)	24 (61.5)	
Discomfort on urination	MK	30	24 (80.0)	1 (3.3)	5 (16.7)	N.S.
	CPZ	25	19 (76.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	

(%)

Table 9-1 Bacteriological response

Isolated organisms		MK			CPZ			χ^2 , FISCHER test
		No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains	Eradicated	Persisted	
GPC	<i>S. aureus</i>	12	12 (100%)	0	7	4 (57%)	3	•
	<i>S. epidermidis</i>	4	2 (50%)	2	11	9 (82%)	2	N.S.
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)	0	0	0	0	
	<i>S. hominis</i>	2	2 (100%)	0	0	0	0	
	<i>S. xylosum</i>	0	0	0	1	1 (100%)	0	
	D group streptococci	2	2 (100%)	0	1	1 (100%)	0	N.S.
	α -hemolytic streptococci	0	0	0	1	1 (100%)	0	
	<i>E. faecalis</i>	18	15 (83%)	3	18	14 (78%)	4	N.S.
	<i>E. faecium</i>	5	4 (80%)	1	4	3 (75%)	1	N.S.
	<i>E. avium</i>	0	0	0	1	1 (100%)	0	
	<i>Enterococcus</i> spp.	0	0	0	3	2 (67%)	1	
	<i>Micrococcus</i> spp.	1	1 (100%)	0	1	0	1	N.S.
	Sub total	45	39 (87%)	6	48	36 (75%)	12	N.S.
GPR		0	0	0	1	1 (100%)	0	
GNR	<i>E. coli</i>	11	10 (91%)	1	24	21 (88%)	3	N.S.
	<i>C. freundii</i>	9	9 (100%)	0	6	2 (33%)	4	•
	<i>C. diversus</i>	0	0	0	1	1 (100%)	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	5	4 (80%)	1	4	4 (100%)	0	N.S.
	<i>K. oxytoca</i>	3	3 (100%)	0	0	0	0	
	<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100%)	0	1	1 (100%)	0	N.S.
	<i>E. cloacae</i>	2	1 (50%)	1	3	3 (100%)	0	N.S.
	<i>E. aerogenes</i>	0	0	0	1	1 (100%)	0	
	<i>E. agglomerans</i>	3	3 (100%)	0	2	2 (100%)	0	N.S.
	<i>S. marcescens</i>	12	10 (83%)	2	18	11 (61%)	7	N.S.
	<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	0	1	0	1	N.S.
	<i>S. odorifera</i> I	1	1 (100%)	0	1	1 (100%)	0	N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	8	8 (100%)	0	3	3 (100%)	0	N.S.
	<i>P. vulgaris</i>	0	0	0	4	3 (75%)	1	
	<i>M. morgani</i>	4	4 (100%)	0	5	4 (80%)	1	N.S.
	<i>P. rettgeri</i>	5	4 (80%)	1	2	1 (50%)	1	N.S.
	<i>P. stuartii</i>	0	0	0	1	1 (100%)	0	
	<i>P. aeruginosa</i>	28	22 (79%)	6	19	11 (58%)	8	N.S.
	<i>P. cepacia</i>	3	2 (67%)	1	2	2 (100%)	0	N.S.
	<i>P. putida</i>	3	2 (67%)	1	4	4 (100%)	0	N.S.
	<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100%)	0	4	3 (75%)	1	N.S.
	<i>P. vesicularis</i>	1	1 (100%)	0	0	0	0	
<i>X. maltophilia</i>	1	0	1	3	1 (33%)	2	N.S.	
<i>Moraxella</i> sp.	0	0	0	1	0	1		
<i>A. calcoaceticus</i>	6	6 (100%)	0	3	3 (100%)	0	N.S.	

Table 9-2 Bacteriological response

Isolated organisms	MK			CPZ			χ^2 FISCHER test
	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains	Eradicated	Persisted	
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100%)	0	2	1 (50%)	1	N.S.
<i>A. lwoffii</i>	1	1 (100%)	0	1	1 (100%)	0	N.S.
<i>F. odoratum</i>	1	1 (100%)	0	0	0	0	
<i>Flavobacterium</i> spp.	2	2 (100%)	0	4	3 (75%)	1	N.S.
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)	0	3	2 (67%)	1	N.S.
<i>Achromobacter</i> group VD	0	0	0	1	1 (100%)	0	
Other GNR	1	1 (100%)	0	1	1 (100%)	0	N.S.
Sub total	115	100 (87%)	15	125	92 (74%)	33	*
Total	160	139 (87%)	21	174	129 (74%)	45	**

Table 10 β -Lactamase producibility and bacteriological response

Treatment group	β -lactamase	High producer	Low producer	Non-producer	χ^2 -test
MK		35/39 (89.7)	38/45 (84.4)	42/48 (87.5)	N.S.
CPZ		23/36 (63.9)	41/52 (78.8)	35/46 (76.1)	N.S.
χ^2 -test		*	N.S.	N.S.	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

(%)

UTI 薬効評価基準に従って判定された総合臨床効果は、Table 5 のように MK 投与群の 108 例では著効 28 例 (25.9%)、有効 52 例 (48.1%) であり、著効を含めた有効率 (以下有効率) は 74.1% と、CPZ 投与群の 115 例における著効 20 例 (17.4%)、有効 44 例 (38.3%)、有効率 55.7% に比べ有意に優れていた。これを UTI 疾患病態群毎に比較すると、いずれの群においても MK 投与例の有効率がやや高く、とくに前立腺術後の第 2 群と、複数菌感染のカテーテル非留置例である第 6 群においては有意差が認められた。

総合臨床効果の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 6 に示したが、細菌尿に対する効果が MK 投与群において有意に優れていた。しかし膿尿効果に関しては両群間に差は認めなかった。

ii) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果も、Table 7 のように MK 投与群において有意に優れていた。

iii) 症状に対する効果

自覚症状を呈した症例は MK 投与群に 62 例、CPZ 投与群に 61 例認められたが、これらの症例における個々の症状に対する効果を、発現頻度の高い発熱、頻尿、排尿時不快感について検討した。Table 8 のように、いずれの症状に対する効果も両群間で差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 9 のように、MK 投与群から分離された 160 株中 139 株 (86.9%)、CPZ 投与群から分離された 174 株中 129 株 (74.1%)、が消失し、MK 投与群において有意に高い細菌消失率が得られた。

これを GPC と GNR とに分けて検討すると、GPC の細菌消失率に関しては両群間に差を認めないが、GNR に関しては MK 投与群において有意に高い細菌消失率が得られ、また菌種別には、*Citrobacter freundii* と、CPZ の適応外菌種ではあるが、*Staphylococcus aureus* の消失率が MK 投与群において有意に高かった。

次に β -lactamase 産生能と細菌学的効果との関係は、Table 10 のように β -lactamase low producer と non-

Table 11-1 Relation between MIC and bacteriological response (No. of strains eradicated/No. of strains isolated.)

Isolated organisms	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																Not done				Total
		<0.013	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100					
<i>S. aureus</i>	MK		1/1	2/2	1/1		1/1	2/2	2/2		1/1	1/1	1/2	2/2	0/2			1/1	12/12			
	CPZ								1/1										4/7			
<i>S. epidermidis</i>	MK		1/1				1/1							0/1				0/1	2/4			
	CPZ										0/1	1/1						5/5	9/11			
<i>S. haemolyticus</i>	MK			1/1															1/1			
	CPZ																					
<i>S. hominis</i>	MK											1/1			1/1				2/2			
	CPZ																					
<i>S. xyloso</i>	MK																					
	CPZ				1/1														1/1			
Streptococcus D group	MK																	2/2	2/2			
	CPZ																	1/1	1/1			
α -Streptococcus	MK																	1/1	1/1			
	CPZ																					
<i>E. faecalis</i>	MK	1/1				0/1		2/2	7/7	3/4	1/1	2/2	5/5	2/3	1/1			2/3	15/18			
	CPZ								0/1									3/5	14/18			
<i>E. faecium</i>	MK										1/1			1/1	3/3	0/1		4/5	4/5			
	CPZ										1/1			1/1	3/4	1/2		3/4	3/4			
<i>E. avium</i>	MK																		1/1			
	CPZ		1/1																			
Enterococcus spp.	MK																	2/3	2/3			
	CPZ																					
Micrococcus spp.	MK												1/1						1/1			
	CPZ										0/1								0/1			
Sub total	MK	1/1	2/2	3/3	1/1	0/1	2/2	4/4	9/9	3/4	1/1	1/1	1/1	1/2	1/2	3/3	0/1	5/7	39/45			
	CPZ		1/1		1/1			1/2	1/2	2/2	1/2	4/5	7/7	3/6	1/1	1/2	1/2	12/15	36/48			
GPR	MK																	1/1	1/1			
	CPZ																					
<i>E. coli</i>	MK					6/7	1/1	1/1	4/5	0/1								3/3	10/11			
	CPZ		1/1		1/1	3/3	8/8	1/1	4/5	0/1	1/2			1/1				1/1	21/24			
<i>C. freundii</i>	MK					3/3	3/3	1/1	1/1	1/1		0/1						1/1	9/9			
	CPZ																	0/1	2/6			

Table 11-2 Relation between MIC and bacteriological response (No. of strains eradicated/No. of strains isolated.)

Isolated organisms	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Not done				Total					
		<0.013	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100				
<i>C. diversus</i>	MK																			1/1		
	CPZ					1/1																
<i>K. pneumoniae</i>	MK				1/1	3/4														4/5		
	CPZ					3/3														1/1	4/4	
<i>K. oxyloca</i>	MK					2/2	1/1														3/3	
	CPZ																					
<i>K. ozaenae</i>	MK							1/1													1/1	
	CPZ									1/1											1/1	
<i>E. cloacae</i>	MK					1/1	0/1													1/2		
	CPZ											1/1								3/3		
<i>E. aerogenes</i>	MK																				1/1	
	CPZ																					
<i>E. agglomerans</i>	MK					1/1															3/3	
	CPZ											1/1									2/2	
<i>S. marcescens</i>	MK						1/1														10/12	
	CPZ											3/4	1/2							1/1	11/18	
<i>S. liquefaciens</i>	MK											1/1									1/1	
	CPZ														0/1						0/1	
<i>S. odorifera I</i>	MK																				1/1	
	CPZ																			1/1	1/1	
<i>P. mirabilis</i>	MK					3/3	1/1														8/8	
	CPZ						1/1					1/1								2/2	3/3	
<i>P. vulgaris</i>	MK																					
	CPZ							2/2													1/2	3/4
<i>M. morgani</i>	MK						1/1														1/1	
	CPZ						2/2					1/1	1/1							1/2	4/4	
<i>P. rettgeri</i>	MK																				4/5	
	CPZ											1/1	1/1							2/3	1/2	
<i>P. stuartii</i>	MK																					1/1
	CPZ																					
<i>P. aeruginosa</i>	MK							4/4													7/8	
	CPZ					1/1						3/3	2/2							2/2	22/28	

GNR

producer では両群間に差を認めないが, high producer の消失率は MK 投与群において有意に高かった。

また MIC と細菌学的効果との関係は Table 11 に示したが, MK 投与群では MIC $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ の 74 株中 70 株 (94.6%), MIC 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の 49 株中 39 株

(79.6%), MIC $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ の 9 株中 6 株 (66.7%) が消失しており, MIC が高くなるにつれ細菌消失率が低下する傾向を示している。一方 CPZ 投与群でも同様に MIC $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ の 33 株中 31 株 (93.9%), MIC 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の 56 株中 41 株 (73.2%), MIC ≥ 50

Table 12 Strains appearing after treatment

Isolated organisms		No. of strains		χ^2 -test
		MK	CPZ	
GPC	<i>S. aureus</i>	1 (2.8%)	2 (4.3%)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	3 (8.3%)	1 (2.1%)	
	<i>S. haemolyticus</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>S. hominis</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>S. xylosum</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>S. warneri</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>E. faecalis</i>	1 (2.8%)	0	
	<i>E. faecium</i>	2 (5.6%)	3 (6.4%)	
	<i>Enterococcus</i> spp.	2 (5.6%)	0	
Sub total	9 (25.0%)	10 (21.3%)		
GPR		1 (2.8%)	0	
GNR	<i>E. coli</i>	1 (2.8%)	1 (2.1%)	
	<i>C. freundii</i>	0	3 (6.4%)	
	<i>K. pneumoniae</i>	0	2 (4.3%)	
	<i>E. agglomerans</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>S. marcescens</i>	0	4 (8.5%)	
	<i>S. liquefaciens</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>P. vulgaris</i>	1 (2.8%)	0	
	<i>M. morgani</i>	1 (2.8%)	0	
	<i>P. rettgeri</i>	1 (2.8%)	0	
	<i>P. alcalifaciens</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>P. aeruginosa</i>	2 (5.6%)	3 (6.4%)	
	<i>P. cepacia</i>	0	2 (4.3%)	
	<i>P. putida</i>	1 (2.8%)	1 (2.1%)	
	<i>P. fluorescens</i>	1 (2.8%)	0	
	<i>P. paucimobilis</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>P. acidovorans</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>X. maltophilia</i>	9 (25.0%)	2 (4.3%)	
	<i>A. calcoaceticus</i>	0	2 (4.3%)	
	<i>F. odoratum</i>	0	1 (2.1%)	
	<i>Flavobacterium</i> spp.	1 (2.8%)	1 (2.1%)	
<i>Achromobacter</i> sp.	0	1 (2.1%)		
GNF-GNR	0	1 (2.1%)		
Sub total	18 (50.0%)	29 (61.7%)		
Fungi	<i>C. albicans</i>	0	2 (4.3%)	
	<i>Candida</i> spp.	0	2 (4.3%)	
	Yeast-like organism	8 (22.2%)	4 (8.5%)	
	Sub total	8 (22.2%)	8 (17.0%)	
Total	36	47		
Patients with strains appearing after treatment	29/108 (26.9%)	36/115 (31.3%)	N.S.	

Table 13 Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reactions	Date of appearance	Administration	Severity of symptoms	Relation to the drug	FISCHER test
MK Incidence 1/142 (0.7%)	M	68	Anorexia Dull headache	2nd day	Continued	# +	Possible	N.S.
CPZ Incidence 3/146 (2.1%)	M	54	Urticaria	2nd day	Continued	+	Definite	
	M	76	Eruption	2nd day	Discontinued	#	Definite	
	M	59	Urticaria	1st day	Discontinued	##	Definite	

ug/ml の 45 株中 27 株 (60.0%) が消失し、やはり MIC が高くなることもない、細菌消失率は低下した。しかし、各 MIC の区分毎に細菌消失率を比較した場合、いずれの MIC 区分においても両群の細菌消失率に有意差は認められなかった。

v) 投与後出現細菌

投与後出現細菌は Table 12 のように、MK 投与群で 29 例 (26.9%) から 36 株が、また CPZ 投与群では 36 例 (31.3%) から 47 株が分離されたが、その出現頻度に関して両群間に差を認めなかった。また出現菌種の内訳に関しても両群間に差は認められなかった。

6. 副作用

自他覚的副作用は、除外、脱落例を含め、追跡可能なすべての症例について検討することとした。その結果、MK 投与群では投薬の行なわれた 142 例全例、CPZ 投与群では経尿道的前立腺切除術 (TURP) 術後の心不全のため、投与開始 3 日目 (TURP 後 1 日目) に死亡した 1 例を除く 146 例について検討可能であった。

副作用は Table 13 のように、MK 投与群では 1 例 (0.7%) に食欲不振と頭重感が認められ、また CPZ 投与群では 3 例 (2.1%) に蕁麻疹ないしは発疹が認められ、うち 2 例が投薬を中止しているが、副作用の発現頻度に関して両群間に差は認められなかった。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は、Table 14 のように、MK 投与群で 10 例に 17 件、CPZ 投与群で 15 例に 31 件認められたが、各検査項目ごとの異常値発現頻度に関して両群間に有意差は認められなかった。検査値異常の実数値は Table 15 に示したが、両群ともに GOT、GPT の異常が主体であり、いずれも軽度かつ一過性的な変化であった。

なお死亡例は、薬剤を 2 日間 (4 回) 投与し、3 日目に TURP を施行、その翌日に心不全のために死亡したものであり、投薬前の皮内反応は陰性であり、また投薬中にも何ら異常は認められず、コントローラーが主治医

より詳細に状況を聴取した結果、薬剤との因果関係はないものと判断された。

7. 有用性

薬効と副作用などを勘案して治療担当医が判定した有用性は、Fig. 5 のように MK に対して有意に高い評価が与えられ、これを数値で示すと、平均値は MK 投与群で 73.7 ± 22.4 、CPZ 投与群では 64.1 ± 27.0 となった。

III. 考 察

1. 尿路分離菌に対する MIC について

薬剤投与群に関係なく、今回分離された複雑性尿路感染症の原因菌 266 株に対する MK-0787 の MIC は、CPZ に比べ明らかに優れていた。とくに今回分離された細菌は 40 種を超えており、これらのすべてを含めた 266 株に対する MIC₉₀ が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、geometric mean MIC が $0.8 \mu\text{g/ml}$ であったということは、本剤がきわめて幅広い抗菌スペクトラムと、強力な抗菌活性を有していることを示しているといえ、このことは、GPC に対する MIC と GNR に対する MIC とにほとんど差を認めないこと、 β -lactamase high, low, non-producer それぞれに対する MIC にも差を認めないことから示されている。

なお治療前の細菌と同種の細菌が治療後も存続した症例において、治療前後の MIC が測定された株は 15 株あったが、治療中に MIC が有意に上昇した株は 1 株も認められておらず、この点も MK-0787 の特徴のひとつと考えられよう。

2. 臨床効果について

今回得られた総合臨床効果は、MK 投与群において有意に優れていたが、CPZ 投与群における有効率は 115 例中 55.7% であり、これを最近 CPZ を対照薬とし、複雑性尿路感染症を対象に行なわれた比較試験における CPZ 1 日 2g 投与の成績と比較すると、背景因子や時期的な違いもあり、一概にはいえないが、河村

Table 14-1 Changes in laboratory tests

Item	Treatment group	No. of patients evaluated	Doctor's evaluation										Sub total	Unchanged	Improved	χ^2 , Fischer test
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not								
RBC	MK	125	0	0	0	0	1	5	6 (4.8)	110	9	N.S.				
	CPZ	130	0	0	0	0	1	3	4 (3.1)	116	10					
Hb	MK	125	0	0	0	0	2	4	6 (4.8)	111	8	N.S.				
	CPZ	130	0	0	0	0	2	3	5 (3.8)	118	7					
Ht	MK	125	0	0	0	0	1	4	5 (4.0)	111	9	N.S.				
	CPZ	130	0	0	0	0	2	4	6 (4.6)	112	12					
WBC	MK	125	0	0	0	0	2	6	8 (6.4)	87	30	N.S.				
	CPZ	130	0	0	0	0	1	3	4 (3.1)	101	25					
Baso.	MK	59	0	0	1	1 (1.7)	0	1	1 (1.7)	56	1	N.S.				
	CPZ	59	0	0	0	0	0	0	0	57	2					
Eosino.	MK	60	0	0	1	1 (1.7)	1	0	1 (1.7)	56	2	N.S.				
	CPZ	60	0	0	1	1 (1.7)	3	0	3 (5.0)	53	3					
Neut.	MK	60	0	0	0	0	1	1	2 (3.3)	51	7	N.S.				
	CPZ	59	0	0	1	1 (1.7)	0	1	1 (1.7)	46	11					
Lymph.	MK	60	0	0	0	0	1	1	2 (3.3)	52	6	N.S.				
	CPZ	60	0	0	0	0	1	0	1 (1.7)	51	8					
Mono.	MK	60	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	58	1	N.S.				
	CPZ	58	0	0	0	0	2	1	3 (5.2)	51	4					
Platelet	MK	117	0	0	1	1 (0.9)	1	2	3 (2.6)	109	4	N.S.				
	CPZ	127	0	0	0	0	2	4	6 (4.7)	115	6					
S-GOT	MK	124	0	0	5	5 (4.0)	2	2	4 (3.2)	110	5	N.S.				
	CPZ	127	0	4	4	8 (6.3)	3	2	5 (3.9)	108	6					
S-GPT	MK	124	0	0	4	4 (3.2)	1	1	2 (1.6)	113	5	N.S.				
	CPZ	128	0	3	8	11 (8.6)	3	3	6 (4.7)	105	6					
Al-P	MK	123	0	0	1	1 (0.8)	1	1	2 (1.6)	117	3	N.S.				
	CPZ	122	0	2	4	6 (4.9)	1	1	2 (1.6)	107	7					
γ -GTP	MK	69	0	0	1	1 (1.4)	0	1	1 (1.4)	65	2	N.S.				
	CPZ	55	0	0	3	3 (5.5)	0	1	1 (1.8)	47	4					

(%)

Table 14-2 Changes in laboratory tests

Item	Treatment group	No. of patients evaluated	Doctor's evaluation										χ^2 , Fischer test
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total	Unchanged	Improved		
D-bilirubin	MK	92	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	89	1	N.S.
	CPZ	97	0	0	0	0	1	1 (2.1)	90	5			
Ind-bilirubin	MK	79	0	0	0	0	0	1	1 (1.3)	76	2	N.S.	
	CPZ	83	0	0	0	0	0	0	0	81	2		
T-bilirubin	MK	113	0	0	1	1 (0.9)	1	1	2 (1.8)	107	3	N.S.	
	CPZ	114	0	0	0	0	1	1 (1.8)	108	4			
BUN	MK	123	0	0	1	1 (0.8)	0	2	2 (1.6)	111	9	N.S.	
	CPZ	128	0	0	0	0	1	1 (0.8)	117	10			
S-Cr	MK	123	0	0	0	0	0	0	0	115	8	N.S.	
	CPZ	128	0	0	0	0	0	0	0	122	6		
Na	MK	97	0	0	0	0	1	2	3 (3.1)	91	3	N.S.	
	CPZ	97	0	0	0	0	0	0	0	95	2		
K	MK	97	0	0	0	0	0	4	4 (4.1)	86	7	N.S.	
	CPZ	97	0	0	0	0	1	1 (2.1)	91	4			
Cl	MK	96	0	0	0	0	0	4	4 (4.2)	89	3	N.S.	
	CPZ	95	0	0	0	0	0	1	1 (1.1)	93	1		
No. of patients with aggravated laboratory test :		MK	10/128 (7.8)	15/130 (11.5)	N.S.								

(%)

Table 15 Cases with laboratory adverse reactions

Drug	Age	Sex	Reactions
MK	75	M	D-bilirubin (0.3→0.8→0.3*), T-bilirubin (0.6→1.5→0.4*)
	67	M	Al-P (9.4→16.9)
	71	M	Baso. (0.7→2.2), Eosino. (3.0→6.6)
	38	M	GOT (34→53), GPT (40→98), γ -GTP (110→201)
	59	M	GOT (22→74→42*), GPT (21→161→102*)
	74	M	BUN (27.8→39.0→19.7*)
	48	M	GOT (23→47), GPT (22→64)
	68	M	GOT (23.45→72.02→34.26*), GPT (20.21→59.87, 32.09*)
	75	M	GOT (30→45)
	78	M	Platelet (26.4→60.9→51.2*)
CPZ	69	F	Neutro. (54→60), GOT (36→43), GPT (33→42)
	68	F	Al-P (10.5→30), γ -GTP (122→219)
	52	M	GOT (30→135→53*), GPT (45→159→84*), LDH (270→364→278*)
	57	M	GPT (16→48), γ -GTP (62→216)
	54	M	GOT (26→46), GPT (41→84), Al-P (119→144)
	72	M	Al-P (193→325)
	84	M	GOT (18→57→16*), GPT (10→62→19*)
	75	F	Al-P (10.5→14.8→22.2*), γ -GTP (27→58→39*)
	34	F	GPT (16→87)
	54	M	GOT (24→39), GPT (29→43), Al-P (32.6→60.0)
	73	M	GOT (25→42), GPT (30→49)
	35	F	GPT (31→54→29*)
	76	M	GOT (29→62→36*), GPT (20→38→24*)
	77	F	Eosino. (8→24)
59	M	GOT (21→51→23*), GPT (24→76→31*), Al-P (79→129→86*)	

* Follow up value

ら¹³⁾の119例中52.1%, 熊沢ら¹⁴⁾の120例中46.7%と同等またはむしろ優れており, またCPZ開発当時に行なわれた比較試験¹⁵⁾におけるCPZ同量投与の116例中59.5%にも近似している。

したがって今回の成績は, 対照薬としてのCPZの臨床効果は標準的なものであり, MKの成績がこれを上回ったものと判断されよう。

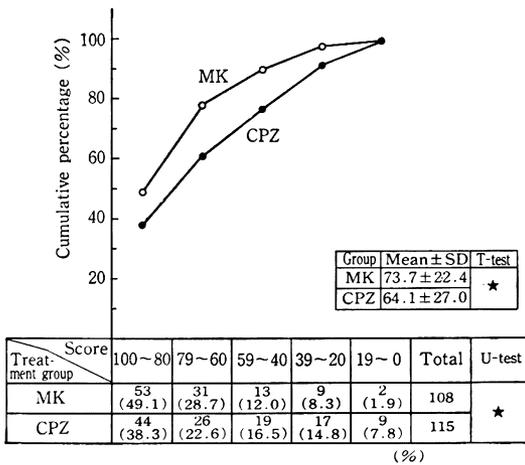
総合臨床効果をUTI疾患病態群毎に比較した場合, いずれの病態群においてもMKの有効率が高く, とくに第2群と第6群においては有意差が認められた。これは, 第2群と第6群においては細菌尿の陰性化率に関して著明な差がみられたことが原因であり, 結局は両剤のMICの差を反映したものである。

なお, 第1群と第5群に対しては, 両剤ともに他群に

比べ効果が低い傾向にあったが, この2群においてはともに菌交代の頻度が高いことが原因であり, カテーテル留置の影響によるものと考えられる。

細菌学的効果においてもMK投与群の成績が有意に優れていたが, これは両剤のMICの違いが臨床的に反映された結果であると思われる。MICと細菌消失率との関係では, MICを0.78 μ g/ml以下, 1.56~25 μ g/ml, 50 μ g/ml以上の3段階に分けて検討した時, それぞれのMICの範囲内では両群の細菌消失率に差は認められていない。しかし, MK投与群ではMK-0787に対するMICが0.78 μ g/ml以下の株が132株中74株(56.1%)と多く, 50 μ g/ml以上の株は9株(6.8%)のみであったのに対し, CPZ投与群の134株では, CPZのMICが0.78 μ g/ml以下の株は33株(24.6%)

Fig. 5 Usefulness



と少なく、50 µg/ml 以上の株が 45 株 (33.6%) と多く、その分布は明らかに相違しており、このため全体としての細菌消失率に有意差が生じたものと思われる。

なお MK 投与群において MIC が 50 µg/ml 以上を示した 9 株の内訳は、*Enterococcus faecium* 4 株、*Flavobacterium* 2 株、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus hominis*、*Xanthomonas maltophilia* 各 1 株であるが、CPZ 投与群から分離された細菌も含めて検討すると、MK-0787 の MIC が 50 µg/ml 以上の株は 266 株中 14 株 (5.3%) 認められている。その内訳は *E. faecium* 6 株、*Flavobacterium* 3 株、*S. epidermidis* と *X. maltophilia* 各 2 株、*S. hominis* 1 株であるが、*E. faecium* では 9 株中の 6 株、*X. maltophilia* は 2 株すべて、*Flavobacterium* は 4 株中の 3 株が 50 µg/ml 以上となっており、この 3 菌種は MK-0787 が苦手とする数少ない菌種と思われる。

菌種別細菌消失率では *S. aureus* と *C. freundii* の消失率に有意差が認められたが、MK 投与群における消失率が *Serratia* で 85.7%、*P. aeruginosa* で 78.6% であったことも評価に値すると思われる。

投与後出現菌としては真菌が問題となるが、CPZ 投与群における真菌の頻度との間に差を認めず、また第 3 世代のセフェム剤使用後の真菌の出現頻度¹⁰⁾として報告されている 18.4% と比較しても、ほぼ同程度と考えられた。しかし *X. maltophilia* が 9 株 (25.0%) と多かったことは、MK-0787 の抗菌スペクトラムから考えて理解はできるものの¹⁷⁾、今後、注意深く観察する必要がある。

3. 副作用について

副作用は、MK 投与群では 1 例に食欲不振と頭重感が認められたのみであり、その出現頻度に関して CPZ 投与群との間に差を認めなかったが、この症例では MK の投与は中止することなく継続し、この間、特別な処置も行っていないが、投与終了 2 日目には自然に消失している。

全国集計成績では¹⁷⁾、MK 投与 1,385 例中 65 例 (4.7%) の副作用が報告されており、今回の成績はこれよりさらに低率であった。

また臨床検査の異常値発現頻度も、CPZ 投与群との間に有意差を認めず、いずれも軽度の異常であり、しかも一過性であることから、MK は CPZ 同様安全な薬剤と考えられた。

IV. 謝 辞

本研究に参加された研究施設および担当医を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

研究参加施設および担当医

札幌医科大学泌尿器科：熊本悦明，岡山 悟，恒川琢司
王子総合病院泌尿器科：江夏朝松

八戸市立市民病院泌尿器科：真嶋 光
東北大学医学部泌尿器科：折笠精一，星 宣次

国立西埼玉中央病院泌尿器科：上田正山
東京大学医学部泌尿器科：新島端夫，岸 洋一，

富永登志

東京慈恵会医科大学泌尿器科：町田豊平，小野寺昭一
清田 浩，後藤博一

順天堂大学医学部泌尿器科：北川龍一，宮崎尚文，
村田方見

順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科：引地功侃
三井記念病院泌尿器科：西村洋司

東京共済病院泌尿器科：斎藤 功

東京都養育院附属病院泌尿器科：中内浩二，篠原 充
武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博

国立病院医療センター泌尿器科：藤田公生

東京厚生年金病院泌尿器科：三橋慎一

東海大学医学部附属東京病院泌尿器科：大越正秋，
松下一男

日野市立総合病院泌尿器科：平野 功

帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科：松本 泰

東海大学医学部泌尿器科：河村信夫，岡田敬司

平塚市立市民病院泌尿器科：鈴木恵三

浜松医科大学泌尿器科：阿曾佳郎，田島 惇，

鈴木和雄，太田信隆

社会保険浜松病院泌尿器科：牛山知巳，山口安三

遠州総合病院泌尿器科：増田宏昭，広瀬 淳

榛原総合病院泌尿器科：畑 昌宏，塚田 隆

静岡赤十字病院泌尿器科：置塩則彦，花井俊典
 金沢大学医学部泌尿器科：久住治男，大川光夫
 福井医科大学泌尿器科：河田幸道
 岐阜大学医学部泌尿器科：西浦常雄，坂 義人，
 兼松 稔，松田聖士
 岐阜県立岐阜病院泌尿器科：伊藤康久，酒井俊助
 愛知県済生会病院泌尿器科：浅野晴好，米津昌宏
 名古屋第二赤十字病院泌尿器科：小幡浩司，小林弘明
 安藤 正
 三重大学医学部泌尿器科：田島和洋，松本純一，
 多田 茂，川村寿一
 京都第二赤十字病院泌尿器科：古澤太郎
 藤村診療所泌尿器科：藤村宣夫
 神戸大学医学部泌尿器科：石神襄次，守殿貞夫，
 荒川創一，藤井 明
 西脇市立西脇病院泌尿器科：片岡頌雄
 兵庫県立尼崎病院泌尿器科：彦坂幸治
 岡山大学医学部泌尿器科：大森弘之，公文裕巳，
 水野全裕，岸 幹雄
 岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一
 徳島大学医学部泌尿器科：黒川一男，上間健造，
 小立源昭
 阿南医師会中央病院泌尿器科：小川 功
 高知医科大学泌尿器科：藤田幸利，松本 茂，
 杉田 治，山下元幸
 広島大学医学部泌尿器科：仁平寛巳，中野 博，
 藤原英祐
 国立福山病院泌尿器科：松木 晁，畑地康助
 マツダ株式会社マツダ病院泌尿器科：林 睦雄，
 森山浩之
 九州大学医学部泌尿器科：熊沢浄一，北田真一郎，
 松本哲朗
 九州労災病院泌尿器科：伊東健治
 久留米大学医学部泌尿器科：江藤耕作，植田省吾
 社会保険久留米第一病院泌尿器科：山下拓郎
 大牟田市立病院泌尿器科：松田央一
 佐賀医科大学泌尿器科：眞崎善二郎，中牟田誠一
 納富病院泌尿器科：納富 寿
 宮崎県立宮崎病院泌尿器科：蓑田国広
 鹿児島大学医学部泌尿器科：大井好忠，川島尚志，
 川原元司
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設：上野一恵，
 渡辺邦友
 東京大学医学部保健管理学教室：田中恒男，菅田勝也

文 献

1) KAHAN, J. S.; F. M. KAHAN, R. GOEGELMAN, S.

- A. CURRIE, M. JACKSON, E. O. STAPLEY, T. W. MILLER, D. HENDLIN, S. MOCHALES, S. HERNANDEZ, H. B. WOODRUFF & J. BIRNBAUM: Thienamycin, a new β -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiotics* 32: 1~12, 1979
- 2) KROPP, H.; J. G. SUNDEROF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 62~70, 1982
- 3) NORRBY, S. R.; K. ALESTIG, F. FERBER, F. M. KAHAN, J. S. KAHAN, H. KROPP & M. A. P. MEISINGER: Enhanced urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) on administering an inhibitor of the renal dipeptidase responsible for antibiotic metabolism. *Current Chemother. Immunother. (Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy)* 743~745, 1982
- 4) NORRBY, S. R.; et al.: Urinary recovery of *N*-formimidoyl thienamycin (MK 0787) as affected by coadministration of *N*-formimidoyl thienamycin dehydropeptidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 300~307, 1983
- 5) 白居敏仁，久野博司，来原兄忠，小林速雄：MK-0787/MK-0791 の安全性に関する研究（第5報）—MK-0787 の腎毒性に及ぼす MK-0791 の防衛効果—。 *Chemotherapy* 33 (S-4) : 217~226, 1985
- 6) KESADO, T.; T. HASHIZUME & Y. ASAHI: Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, *N*-formimidoyl thienamycin, in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 912~917, 1980
- 7) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, J. S. KAHAN, F. M. KAHAN & J. BIRNBAUM: MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 993~1000, 1980
- 8) 中川圭一，小山 優，早瀬 清，今朝洞忠孝：MK-0787, MK-0791, MK-0787/MK-0791 臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 33 (S-4) : 357~378, 1985
- 9) 西浦常雄：新薬シンポジウム II, MK-0787/MK-0791 (司会，真下啓明) 臨床 2, 泌尿器科。第32回日本化学療法学会西日本支部総会(演)岡山，1984
- 10) UTI 研究会 (代表，大越正秋，河村信夫)：UTI (尿路感染症)薬効評価基準。 *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 11) UTI 研究会 (代表，大越正秋)：UTI (尿路感染症)薬効評価基準補遺。 *Chemotherapy* 28: 1351~1358, 1980
- 12) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測

- 定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 13) 河村信夫, 他 (51 施設): 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime と Cefoperazone の比較検討。感染症学雑誌 58: 862~893, 1984
- 14) 熊沢浄一, 他 (21 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する AC-1370 の臨床評価—Cefoperazone を対照とした二重盲検比較試験—。西日泌尿 47: 237~263, 1985
- 15) 坂 義人, 他 (13 施設および関連施設): 複雑性
- 尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床評価—Carbenicillin を対照とした比較試験—。Chemotherapy 28 (S-6): 947~974, 1980
- 16) 河田幸道: 第三世代セフェム系抗生物質—その有用性について—泌尿器科。診断と治療 71: 1405~1410, 1983
- 17) 原 耕平: 新薬シンポジウム II, MK-0787/MK-0791 (司会, 真下啓明) 臨床 4, 副作用。第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演) 岡山, 1984

COMPARATIVE STUDY OF MK-0787/MK-0791 AND CEFOPERAZONE IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIICHI ORIGASA

Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA and SHOICHI ONODERA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

SHINICHI MITSUHASHI

Department of Urology, Tokyo Koseinenkin Hospital

RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine

YUTAKA MATSUMOTO

Department of Urology, Mizonokuchi Hospital,
Teikyo University, School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

YOSHIO ASO and NOBUTAKA OHTA

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University,
School of Medicine

KOJI OBATA

Department of Urology, Nagoya Second Red Cross Hospital

HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

SHIGERU TADA and KAZUHIRO TAJIMA

Department of Urology, School of Medicine, Mie University

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

JOJI ISHIGAMI and SADA O KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School

HIROMI NIHIRA and HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine,
The University of Tokushima

YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO and SHOGO UEDA

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

ZENJIRO MAZAKI and SEIICHI NAKAMUTA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University
School of Medicine

TSUNEO TANAKA

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

A well-controlled comparison of MK-0787/MK-0791 (MK), combination of *N*-formimidoyl thienamycin (imipenem) and dehydropeptidase inhibitor (cilastatin), and cefoperazone (CPZ) was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients were randomly assigned to receive 1g of either MK (0.5 g as MK-0787) or CPZ twice a day for 5 days by intravenous drip infusion.

All patients had pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least 10^4 bacteria per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Of the 223 patients evaluated for the clinical efficacy, 108 patients received MK and 115 received CPZ. No significant difference in background characteristics was observed between the two treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 74.1% of the patients receiving MK and in 55.7% of the patients receiving CPZ. This difference was statistically significant ($P < 0.01$). The overall bacteriological eradication rates obtained were 86.9% of 160 strains in the MK group and 74.1% of 174 strains in the CPZ group. This difference was also significant ($P < 0.01$). Significantly higher eradication rates for *S. aureus* and *C. freundii* were achieved in the MK group.

Clinical adverse reactions were observed in one patient (0.7%) in the MK group and in 3 patients (2.1%) in the CPZ group. Drug related laboratory adverse reactions were observed in 10 patients in the MK group and in 15 patients in the CPZ group. There were no significant difference between the two treatment groups regarding the incidence of clinical and laboratory adverse reactions and MK appeared to be as well tolerated as CPZ.

From the results obtained in this study, we concluded that MK was more useful than CPZ in the treatment of complicated urinary tract infections.