

複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone と Cefotaxime の比較検討

河田 幸道*・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

土田 正義

秋田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

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

大越 正秋・河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

名出 頼男

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒川 一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

熊澤 浄一**

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

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学科保健管理学教室

* 現 福井医科大学泌尿器科学教室

** 現 九州大学医学部泌尿器科学教室

(昭和61年4月8日受付)

セファロスポリン系の新しい注射用抗生物質, ceftriaxone 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, cefotaxime を対照とした二重盲検比較を行なった。

両剤とも1回1gを1日2回, 5日間静注により投与を行なった後に, UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定した。

患者背景因子のうち, UTI 疾患病態群の分布に有意の偏りが認められたため, 疾患病態群毎に両剤間で層別に比較したが, 総合臨床効果はいずれの病態群においても両剤間で差を認めなかった。

細菌学的効果はカテーテル留置例と非留置例とに層別して検討したが, カテーテル留置例では両群の細菌消失率に関して有意差を認めなかった。しかしカテーテル非留置例における細菌消失率は, ceftriaxone 投与群で86.5%と, cefotaxime 投与群の75.7%に比べ有意に高かった。

自覚的副作用の発現頻度は ceftriaxone 投与群で4.3%, cefotaxime 投与群で4.0%と両群間に差を認めず, また臨床検査の異常値発現頻度にも差を認めなかった。

これらの成績から ceftriaxone は複雑性尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられたが, 本剤が持続性であるとの特徴を生かした1日1回投与方法についても, 今後検討する価値があると思われる。

Ceftriaxone (CTRX) はスイス, ロシュ社において開発された新しい注射用セファロスポリン剤であり, Fig. 1のような構造式を有している。本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* はもちろん, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示す。本剤の特徴的な点は静注または点滴静注後の血中半減期が7~8時間と, 従来のセファロスポリン剤に比べきわめて長いことである。また体内ではほとんど代謝を受けることなく, 未変化体のまま尿中に排泄され, その尿中回収率48は時間までに約60%である。

これらの点から本剤は尿路感染症, とくに複雑性尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられ, 事実, 全国集計成績でも UTI 薬効評価基準^{1,2)}の条件に合致した複雑性尿路感染症210例中著効39例, 有効102例, 著効を含めた有効率67.1%の優れた成績が示されている³⁾。

そこで今回は, 複雑性尿路感染症に対する本剤の有用性を客観的に評価する目的で, cefotaxime (CTX) を対照薬とした二重盲検法による比較検討を行なった。

I. 対象および検付方法

1. 対象疾患および患者条件

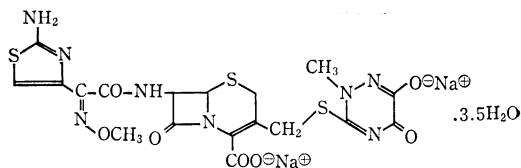
対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症

とし, 患者条件としては5コ/hpf以上の膿尿と10⁴コ/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例とした。全国の16大学およびその関連施設に昭和59年4月から同年8月の間に入院中の症例の中から, これらの条件を満たした症例が集められた。

2. 供用薬剤

検討薬剤としてCTRX 1gを含有するバイアルを, 対照薬剤としてCTX 1gを含有するバイアル(日本セル株式会社提供)を用いた。対照薬剤としてCTXを選んだ理由は, CTRXと同じセファロスポリン系の薬剤で抗菌スペクトラムが類似し, かつ複雑性尿路感染症

Fig. 1 Chemical structure of ceftriaxone



(Z)-(6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-[[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt

の治療薬としては最も強力なものの一つであり、その治療に広く用いられ、薬効、安全性に対する評価が確立されていることによる。

それぞれのバイアルは外観上識別できないように白色シュリンク包装をし、保存用の1バイアルを含め1症例分11バイアルを白箱に収め、薬剤名を「Ro-CTX」として外観上識別不能となるように包装し、一連番号を付した。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、配当表に基づいて各施設に送付したが、薬剤照合表は検討期間終了までコントローラーが保管した。

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各10バイアルについて、臨床検討開始前と終了後の2回、国立予防衛生試験所に依頼し

て行なった。含量試験の方法はCTR_Xについては *S. aureus* ATCC 6538 P 株を用いた標準曲線法、CTXについては *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いた円筒平板法による。

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20mlに溶解して静注した。したがって両剤とも1日投与量は2gとなるが、このような投与量を設定した理由は、複雑性尿路感染症に対するCTXの一般的投与量が1日2gであること、これに対し複雑性尿路感染症より分離される菌種に対するCTR_Xの抗菌力がCTXのそれとほとんど同等であり、またCTR_Xのopen trialにおける全国集計成績でも1回1g、1日2回投与例での臨床効果が最も優れていたことなどによ

Table 1 Patients studied

	CTR _X	CTX	χ^2 -test
Total No. of patients	162	175	
No. of patients excluded	34	33	N.S.
No. of drop out patients	13	15	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	115	127	
No. of patients evaluated for side effect	162	175	

Table 2 Reason for exclusion and drop out

Reason		CTR _X	CTX	χ^2 -test
Exclusion	Disease out of the object	0	1	N.S.
	Negative urine culture	12	6	N.S.
	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	5	6	N.S.
	Pyuria less than 5 cells/hpf	3	3	N.S.
	Infection due to fungi	14	17	N.S.
Sub total		34	33	
Drop out	No determination of necessary examinations	7	4	N.S.
	Combination therapy	0	4	N.S.
	Error of dose and dosage	3	4	N.S.
	Discontinued due to side effect	3	3	N.S.
Sub total		13	15	
Total		47	48	N.S.

Table 3 Background characteristics

Characteristics		CTR	CTX	Statistical test	
Total		115	127		
Sex	Male Female	86 29	106 21	N.S.	
Age	20~29 30~39 40~49 50~59 60~69 70~79 80~	2 5 4 11 32 47 14	3 7 4 11 30 44 28	N.S.	
Body weight (kg)	~39 40~49 50~59 60~69 70~79 80~ Unknown	7 39 53 12 2 0 2	6 45 49 16 4 1 6	N.S.	
Site of infection	Cystitis Pyelonephritis Prostatic bed infection	72 38 5	92 29 6	N.S.	
Underlying disease	Bladder tumor Neurogenic bladder Other bladder disease Renal disease B.P.H. Other prostatic disease Others	16 12 7 18 34 16 12	22 21 5 10 40 18 11	N.S.	
Type of infection	Single infection Mixed infection	1st group 2nd group 3rd group 4th group 5th group 6th group	19 13 11 16 17 39	33 7 7 24 28 28	χ^2 -test *
Grade of pyuria	± + # ##	13 27 31 44	11 36 36 44	N.S.	
Subjective symptoms	- +	75 40	85 42	N.S.	
Renal function	Normal Abnormal	99 16	105 22	N.S.	
BUN	Normal Abnormal Unknown	84 11 20	79 19 29	N.S.	
s-Cr	Normal Abnormal Unknown	85 9 21	82 16 29	N.S.	

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が、対象外疾患や患者条件に違反した症例などは除外し、また途中で投薬が中止され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6名の共同研究者（岸 洋一、河村信夫、河田幸道、守殿貞夫、藤村宣夫、中牟田誠一）からなる効果判定委員会において開鍵前に行なった。

なお、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

検討期間中に分離された細菌は、岐阜大学医学部附属

嫌気性菌実験施設において、開鍵前に同定および MIC の測定を行なった。MIC は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い、 10^8 コ/ml と 10^6 コ/ml 菌液接種時の CTRX と CTX の MIC を測定したが、今回の検討には原則として 10^6 コ/ml 菌液接種時の MIC を用いた。また同時に β -lactamase 産生能についても検討したが、これには acidometry disk および nitrocefin disk を用い、両 disk とも陽性の株は β -lactamase high producer, acidometry disk には陰性であるが nitrocefin disk は陽性の株を β -lactamase low producer, 両 disk とも陰性の株は β -lactamase non-producer と判定した。

6. 副作用の検討

副作用については除外例、脱落例を含め、検討可能なすべての症例を検討対象とし、自覚的副作用については毎日観察し、副作用が発現した場合にはその種類、程度、薬剤との関連性などを検討した。

また投薬前後に血液一般検査、血液生化学的検査などを行ない、これらの臨床検査に及ぼす薬剤の影響を検討した。

Table 4 Organisms isolated from urine

	Isolates	CTRX	CTX	χ^2 -test
G P B	<i>S. aureus</i>	7	3	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	4	12	
	<i>S. faecalis</i>	33	38	
	Other GPB	8	9	
	Sub total	52	62	
G N R	<i>E. coli</i>	22	15	N.S.
	<i>C. freundii</i>	11	7	
	<i>Citrobacter</i> spp.	1	2	
	<i>K. pneumoniae</i>	8	9	
	<i>K. oxytoca</i>	1	3	
	<i>E. cloacae</i>	5	5	
	<i>Enterobacter</i> spp.	8	6	
	<i>S. marcescens</i>	23	20	
	<i>Serratia</i> spp.	2	8	
	<i>P. mirabilis</i>	5	5	
	Indole(+) <i>Proteus</i>	11	12	
	<i>P. aeruginosa</i>	26	29	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	9	14	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4	
	<i>Alcaligenes</i> spp.	3	2	
	<i>Flavobacterium</i> spp.	1	1	
	Other GNR	4	4	
	Sub total	142	146	
	Total	194	208	

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。この場合、一端を「非常に不満」、他端を「非常に満足」と記したアナログスケールの適切な位置に印をつける方法をとった。

8. 開鍵

検討期間終了後ケースカードを回収し、記載事項の確認後、効果判定委員会において除外、脱落の判定を行ない、完全に条件を満たした症例については、UTI 薬効評価基準に従い臨床効果の判定を行なった。

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、MIC の測定成績を調査表に記入した上で、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 YATES の修正を用いた χ^2 検定法、FISHER の直接確率計算法、WILCOXON の順位和検定法などを用いた。なお、危険率は両側危険率を採用し、5% を有意水準としたが、図表中には危険率 5% 未満の場合に * 印、1% 未満の場合に ** 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

供用薬剤の含量は臨床検討開始前のサンプルでは、

Fig. 3 Producibility of β -lactamase

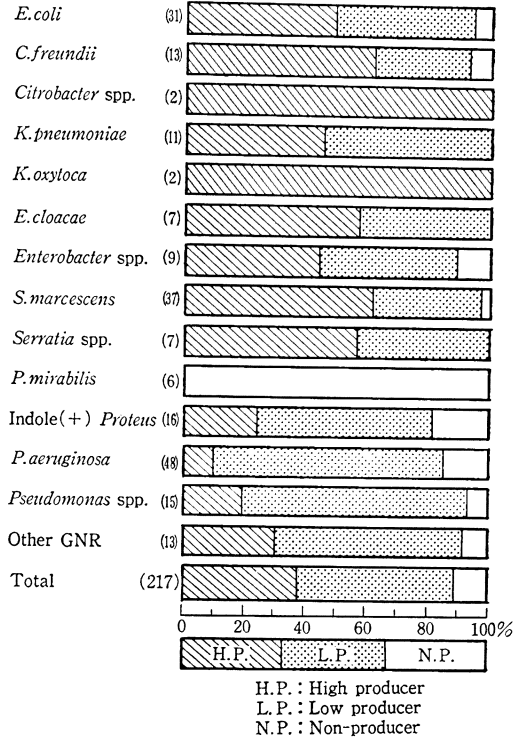
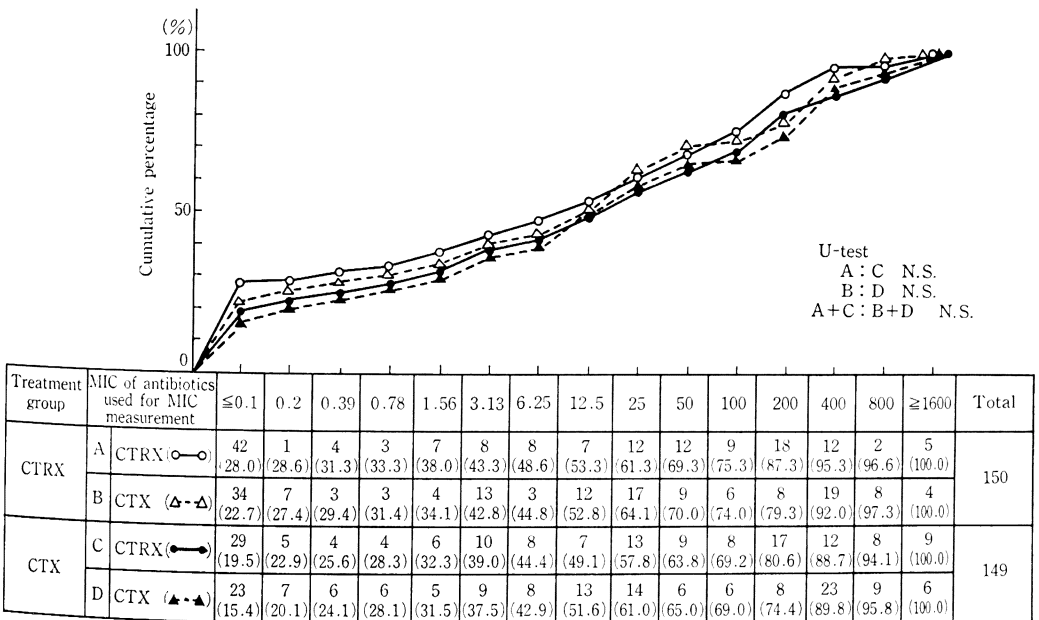


Fig. 2 MIC distribution (10^6 cells/ml)



() : Cum. %

CTX が表示力価の 108.3%, CTX が 102.0% であり, また臨床検討終了後のサンプルでは, CTRX が 112.2%, CTX が 102.4% を含有しており, 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. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた 337 例中, 除外および脱落の 95 例を除く 242 例について臨床効果の判定が行なわれたが, その内訳は Table 1 に, また除外および脱落の理由は Table 2 に示した。

Fig. 4 Relation between MIC and β -lactamase production

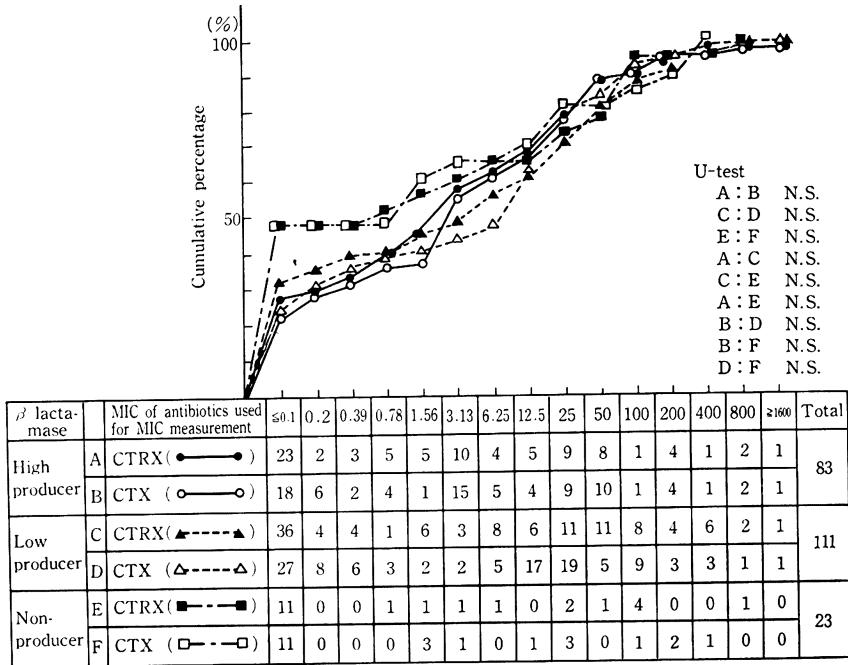


Table 5 Overall clinical efficacies classified by the type of infection

Type	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	WILCOXON test	χ^2 -test		
								Excellent	Excellent + Moderate	
Single infection	1st group	CTRX	19	2	8	9	10 (52.6)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	33	1	10	22	11 (33.3)			
	2nd group	CTRX	13	0	10	3	10 (76.9)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	7	1	4	2	5 (71.4)			
3rd group	CTRX	11	4	5	2	9 (81.8)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	7	1	5	1	6 (85.7)				
4th group	CTRX	16	4	11	1	15 (93.8)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	24	7	13	4	20 (83.3)				
Mixed infection	5th group	CTRX	17	1	8	8	9 (52.9)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	28	1	7	20	8 (28.6)			
	6th group	CTRX	39	13	13	13	26 (66.7)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	28	3	14	11	17 (60.7)			

Table 6 Effect on pyuria classified by the type of infection

Type	Treatment group	No. of patients	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl. + Dec. (%)	WILCOXON test	χ^2 -test		
								Cleared	Cleared + Decreased	
Single infection	1st group	CTRX	19	3	4	12	7 (36.8)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	33	3	4	26	7 (21.2)			
	2nd group	CTRX	13	0	3	10	3 (23.1)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	7	1	2	4	3 (42.9)			
3rd group	CTRX	11	5	4	2	9 (81.8)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	7	2	1	4	3 (42.9)				
4th group	CTRX	16	6	3	7	9 (56.3)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	24	8	5	11	13 (54.2)				
Mixed infection	5th group	CTRX	17	2	5	10	7 (41.2)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	28	4	3	21	7 (25.0)			
6th group	CTRX	39	17	7	15	24 (61.5)	**	N.S.	.	
	CTX	28	5	3	20	8 (28.6)				

Cl.: Cleared, Dec.: Decreased.

Table 7 Effects on bacteriuria classified by the type of infection

Type	Treatment group	No. of patients	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	El. + Dec. (%)	WILCOXON test	χ^2 -test		
									Eliminated	Eliminated + Decreased	
Single infection	1st group	CTRX	19	9	1	4	5	10 (52.6)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	33	10	0	6	17	10 (30.3)			
	2nd group	CTRX	13	10	0	1	2	10 (76.9)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	7	3	1	1	2	4 (57.1)			
3rd group	CTRX	11	8	0	2	1	8 (72.7)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	7	5	0	1	1	5 (71.4)				
4th group	CTRX	16	13	0	3	0	13 (81.3)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	24	18	1	1	4	19 (79.2)				
Mixed infection	5th group	CTRX	17	7	1	1	8	8 (47.1)	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	28	4	2	8	14	6 (21.4)			
6th group	CTRX	39	24	1	2	12	25 (64.1)	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	28	11	6	1	10	17 (60.7)				

El.: Eliminated, Dec.: Decreased.

3. 背景因子

完全に条件を満たした CTRX 投与群の 115 例, CTX 投与群の 127 例について各種の背景因子を検討した結果, Table 3 のように UTI 疾患病態群分布に関して有意差が認められ, CTX 投与群における第 1 群および第 5 群のカテーテル留置症例の頻度が, CTRX 群に比べ有意に高かった。カテーテル留置の有無は直接臨床効果に影響することから, 両群の比較に際しては疾患病態群毎に層別比較することとした。

これ以外の因子については両群間に差を認めず, また

原因菌分布に関しても Table 4 のように差を認めなかった。原因菌の MIC は, CTRX 投与群から分離された 194 株中の 150 株, CTX 投与群から分離された 208 株中の 149 株について測定されたが, Fig. 2 のように CTRX, CTX の MIC とともに両群間に差を認めなかった。 β -lactamase 活性は CTRX 投与群からの分離株 116 株, CTX 投与群からの分離株 101 株について測定されたが, β -lactamase high producer は CTRX 投与群に 42.2%, CTX 投与群に 33.7%, β -lactamase low producer は CTRX 投与群に 47.4%, CTX 投与群に

Table 8 Clinical assessment by physicians

Type	Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	WILCOXON test	x ² -test		
									Excellent	Excellent + Good	
Single infection	1st group	CTRX	19	5	7	2	5	63.2	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	33	4	10	7	12	42.4			
	2nd group	CTRX	13	3	7	2	1	76.9	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	7	1	3	2	1	57.1			
3rd group	CTRX	11	5	4	1	1	81.8	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	7	5	1	1	0	85.7				
4th group	CTRX	16	7	7	1	1	87.5	N.S.	N.S.	N.S.	
	CTX	24	8	9	3	4	70.8				
Mixed infection	5th group	CTRX	17	4	4	4	5	47.1	N.S.	N.S.	N.S.
		CTX	28	5	5	9	9	35.7			
	6th group	CTRX	39	16	14	7	2	76.9	.	.	N.S.
		CTX	28	3	16	5	4	67.9			

Table 9 Effect on subjective symptoms

Symptom	Treatment group	No. of patients	Resolved (%)	Improved (Cum. %)	Persisted	WILCOXON test
Urinary frequency	CTRX	36	10 (27.8)	10 (55.6)	16	N.S.
	CTX	29	10 (34.5)	7 (58.6)	12	
Pain on urination	CTRX	19	14 (73.7)	2 (84.2)	3	N.S.
	CTX	27	19 (70.4)	2 (77.8)	6	
Other symptoms	CTRX	8	5 (62.5)	1 (75.0)	2	N.S.
	CTX	3	1 (33.3)	0	2	

55.4%, β -lactamase non-producer は CTRX 投与群に 10.3%, CTX 投与群に 10.9% あり, その分布に関して両群間に差を認めなかった ($P=0.2589$).

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た 402 株中, MIC の測定が行なわれた 299 株に対する CTRX, CTX 両剤の MIC を比較すると, 両剤の MIC 分布には全く差がみられなかった。これを菌種毎に比較した場合にも差は認められず, 両剤ともに *S. faecalis*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力が, 他菌種に比べ劣る傾向を示した。

β -Lactamase 活性は 217 株について測定されたが, high producer は 83 株 (38.2%), low producer は 111 株 (51.2%) であり, non-producer は僅かに 23 株 (10.6%) のみであった。これを菌種別にみると, Fig.3 のように *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* などにおいて high producer の頻度が高く, いずれも 50% 以上を占めていた。

また β -lactamase 産生能と MIC との関係は Fig.4 のように, β -lactamase 産生能の程度毎に両剤の MIC 分布を比較した場合, いずれも有意差はみられず, また CTRX, CTX の MIC はともに high producer, low producer, non-producer の間で有意差を認めなかった。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果を, 疾患病態群毎に両剤間で層別に比較すると, Table 5 のようにいずれも両群間に有意差は認められず, 著効率および著効を含めた有効率 (有効率) に関しても両群間に有意差は認められなかった。

総合臨床効果の指標とした膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果についても, 疾患病態群毎に両剤の効果を層別に比較し, その成績を Table 6 および Table 7 に示したが, 第 6 群における CTRX の膿尿効果が有意に優れ, 正常化を含めた改善率 (改善率) が高かった以外は, いずれも両群間に差は認められなかった。

Table 10-1 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size (10^6 cells/ml)					No. of strains eradicated / No. of strains isolated			
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥ 1600	Not done	Total		
<i>S. aureus</i>	CTR						1/1		2/2								3/4	6/7		
	CTX					1/1	2/2										0	3/3		
<i>S. epidermidis</i>	CTR																2/2	4/4		
	CTX				1/2	1/1	1/1	1/1					1/3				4/4	9/12		
<i>S. faecalis</i>	CTR	1/1									1/1	11/13	4/6	1/2	1/4		4/6	23/33		
	CTX						0/1				1/1	4/5	7/17	2/4	2/5		3/5	19/38		
Other GPB	CTR										1/1		1/1				5/6	7/8		
	CTX						1/1							2/2			3/6	6/9		
<i>E. coli</i>	CTR	18/18			1/1						1/1						2/2	22/22		
	CTX	8/9		1/1	1/1												4/4	14/15		
<i>C. freundii</i>	CTR	1/1		2/2			1/1				3/3	2/2			1/1		1/1	11/11		
	CTX		2/2									1/1					3/4	6/7		
<i>Citrobacter</i> spp.	CTR	1/1															0	1/1		
	CTX	1/1															1/1	2/2		
<i>K. pneumoniae</i>	CTR	7/7															1/1	8/8		
	CTX	4/4															5/5	9/9		
<i>K. oxytoca</i>	CTR										0/1						0	0/1		
	CTX									1/1							1/2	2/3		
<i>E. cloacae</i>	CTR	2/2				1/1					1/1	1/1					0	5/5		
	CTX		1/1											1/1			2/3	4/5		
<i>Enterobacter</i> spp.	CTR		1/1		0/1		1/1										4/4	7/8		
	CTX	2/2			1/1	1/1		1/1									1/1	6/6		

Table 10-2 Relation between MIC and bacteriological response
(No. of strains eradicated / No. of strains isolated)

Isolates	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size (10^5 cells/ml)															Not done		Total
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥ 1600			
<i>S. marcescens</i>	CTRX	1/1				3/4	3/4	1/2	2/2	2/2	1/2	1/1						4/5	18/23
	CTX	1/1	2/2			0/1	3/4	3/4	1/1	1/5	0/1							0/1	11/20
<i>Serratia</i> spp.	CTRX											1/1	1/1				0	2/2	
	CTX		1/1	1/2				1/1		2/2							0/2	5/8	
<i>P. mirabilis</i>	CTRX	3/3															2/2	5/5	
	CTX	3/3															2/2	5/5	
Indole(+) <i>Proteus</i>	CTRX	5/6			1/1	1/1											3/3	10/11	
	CTX	3/3	1/1	2/2	1/1			0/1									4/4	11/12	
<i>P. aeruginosa</i>	CTRX					1/1			2/3	1/1	1/3	4/6	0/4	2/2	2/2	0/1	2/3	15/26	
	CTX									2/5	2/8	1/1	1/3	1/2	1/3	2/2	1/4	11/29	
<i>Pseudomonas</i> spp.	CTRX								2/2	1/1	1/1	1/1		0/1	1/1		2/2	8/9	
	CTX									2/2	1/1	1/1	1/1	1/1			3/6	11/14	
Other GNR	CTRX	2/2		2/2							2/2		1/1				2/3	9/10	
	CTX			1/1		1/1		2/2	1/1				0/1				5/5	10/11	
Total	CTRX	41/42 (97.6)	1/1 (100)	4/4 (100)	2/3 (66.7)	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)	6/8 (75.0)	6/7 (85.7)	10/12 (83.3)	9/12 (75.0)	5/9 (55.6)	15/18 (83.3)	10/12 (83.3)	1/2 (50.0)	1/5 (20.0)	37/44 (84.1)	161/194 (83.0)	
	CTX	22/23 (95.7)	7/7 (100)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	4/5 (80.0)	7/9 (77.8)	7/8 (87.5)	9/13 (69.3)	4/14 (28.6)	5/6 (83.3)	3/6 (50.0)	6/8 (75.0)	9/23 (39.1)	7/9 (77.8)	2/6 (33.3)	42/59 (71.2)	144/208 (69.2)	

Fig. 5 Bacteriological response

Isolates	Catheter indwelt				χ^2 -test	Catheter not indwelt				χ^2 -test		
		Eradicated(%)					Eradicated(%)					
		20	40	60			80	20	40		60	80
<i>S. aureus</i>	3					N.S.	4					N.S.
	1						2					
<i>S. epidermidis</i>	1					N.S.	3					N.S.
	4						8					
<i>S. faecalis</i>	8					N.S.	25					N.S.
	17						21					
Other GPB	4					N.S.	4					N.S.
	2						7					
<i>E. coli</i>	7					N.S.	15					N.S.
	4						11					
<i>Citrobacter</i> spp.	3					N.S.	9					N.S.
	7						2					
<i>Klebsiella</i> spp.	4					N.S.	5					N.S.
	8						4					
<i>Enterobacter</i> spp.	6					N.S.	7					N.S.
	3						8					
<i>Serratia</i> spp.	9					N.S.	16					N.S.
	15						13					
<i>P. mirabilis</i>	2					N.S.	3					N.S.
	3						2					
Indole(+) <i>Proteus</i>	0					N.S.	11					N.S.
	6						6					
<i>P. aeruginosa</i>	8					N.S.	18					N.S.
	16						13					
Other GNR	6					N.S.	13					N.S.
	15						10					
Total	61					N.S.	133					*
	101						107					

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についても層別検討を行ない、その成績を Table 8 に示したが、第6群に対する CTRX の効果が有意に優れ、CTRX 投与群における著効率が 41.0% と、CTX 投与群の 10.7% に比べ有意に高かった以外はいずれも両群間に差は認められなかった。

iii) 自覚症状に対する効果

自覚症状を呈した症例は CTRX 投与群に 40 例 (63 件)、CTX 投与群に 42 例 (59 件) 認められたが、これらの自覚症状に対する効果は Table 9 のように、いずれの症状に対しても両群間に差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は Fig. 5 のように、カテーテル留置例と非留置例とに分けて層別比較を行なった。まずカテーテル留置例においては、CTRX 投与群から分離された 31 株中 46 株 (75.4%) が消失し、一方、CTX 投与群から分離された 101 株では 63 株 (62.4%) が消失しており、この間に有意差を認めなかった。しかしカテーテ

ル非留置例においては、CTRX 投与群では 133 株中 115 株 (86.5%) が消失し、CTX 投与群の 107 株中 81 株 (75.7%) に比べ、有意に高い細菌消失率であった。

これを菌種別にみた場合、カテーテル留置例、非留置例のいずれにおいても各菌種毎の消失率に関して、両薬剤投与群間に差を認めず、両群ともに *S. faecalis*、*P. aeruginosa* の消失率が他菌種に比べ若干低い傾向にあった。

次に MIC の測定を行ない得た CTRX 投与群の 150 株と CTX 投与群の 149 株の細菌消失率は、CTRX 投与群が 82.7%、CTX 投与群が 68.5% であったが、これを MIC との関係からみると、Table 10 のように CTRX 投与群では MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ を超えると細菌消失率が低下する傾向を示し、 $\text{MIC} \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の株の消失率は 46 株中 32 株 (69.6%) と、 $\text{MIC} \leq 50 \mu\text{g/ml}$ の 104 株中 92 株 (88.5%) に比べ、有意に低くなっている。一方 CTX 投与群では MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると細菌消失率が低下し、 $\text{MIC} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株

Table 11 Strains appearing after treatment

Isolates		No. of strains (%)		χ^2 -test
		CTRX	CTX	
GPB	<i>S. aureus</i>	0	4 (6.3)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	2 (4.4)	4 (6.3)	
	<i>S. faecalis</i>	11 (24.4)	10 (15.6)	
	Other GPB	2 (4.4)	5 (7.8)	
	Sub total	15 (33.3)	23 (35.9)	
GNR	<i>E. coli</i>	1 (2.2)	0	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	0	2 (3.1)	
	<i>Enterobacter</i> spp.	0	3 (4.7)	
	<i>Serratia</i> spp.	2 (4.4)	4 (6.3)	
	<i>P. mirabilis</i>	2 (4.4)	1 (1.6)	
	<i>P. aeruginosa</i>	1 (2.2)	7 (10.9)	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	8 (17.8)	6 (9.4)	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (6.7)	1 (1.6)	
	Other GNR	1 (2.2)	5 (7.8)	
	Sub total	18 (40.0)	29 (45.3)	
YLO	YLO	10 (22.2)	9 (14.1)	N.S.
	<i>Candida</i>	2 (4.4)	2 (3.1)	
	Other	0	1 (1.6)	
Total		45 (100.0)	64 (100.0)	
Patients with strains appearing after treatment		37/115 (32.2)	46/127 (36.2)	N.S.

の細菌消失率は 72 株中 36 株 (50.0%) と、MIC \leq 12.5 μ g/ml の 77 株中 66 株 (85.7%) に比べ有意に低い (P<0.01)。

v) 投与後出現細菌

投与後出現細菌は Table 11 に示したように、CTRX 投与群では 115 例中 37 例 (32.2%) から 45 株が、また CTX 投与群では 127 例中 46 例 (36.2%) から 64 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ついても両群間に差を認めず、両群ともに *S. faecalis*、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、真菌類などの頻度が高い点で一致していた。

6. 副作用

副作用については除外、脱落例を含め投薬の行なわれた CTRX 投与群の 162 例、CTX 投与群の 175 例の全例について検討可能であったが、Table 12 に示すように CTRX 投与群の 7 例 (4.3%) に 10 件、CTX 投与群の 7 例 (4.0%) に 11 件認められ、発現頻度に関して両群間に差を認めなかった。このうち投薬が中止された症例は CTRX 投与群で 4 例、CTX 投与群で 3 例で

あった。

これとは別に CTRX 投与群の 1 例に、投薬開始翌日に死亡した症例が認められたが、主治医より提供された死亡前後の情報をコントローラーが詳細に分析した結果、主治医の見解どおり脳出血発作による心不全が直接死因であり、本剤によるものではないと判断された。

臨床検査の異常は Table 13 に示すように、薬剤と関係があると思われた異常値発現症例は CTRX 投与群に 16 例 (32 件)、CTX 投与群に 8 例 (20 件) 認められたが、その頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。その内訳は Table 14 に示したが、両群ともに GOT、GPT の異常が主体であり、いずれも軽度の変化であった。

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についても、UTI 疾患病態群による層別検討を行なったが、Table 15 のように、第 6 群において CTRX 投与群に対して有意に高い評価が与えられた。その他の群では有意差は認められなかった。

Table 12 Side effect

Treatment group	Sex	Age	Type of side effect	Date of appearance	Treatment	Severity of symptoms	Relation to the drug	FISHER exact probability test
CTRX (Incidence 7/162, 4.3%)	F	79	Diarrhea	2nd day	Antidiarrhoic Discontinued	##	Definite	N.S.
	M	62	Nausea on i.v. infusion	Starting day	Reduction of injection speed	+	Definite	
	F	72	Oliguria	Starting day	Discontinued	##	Possible	
	M	87	Chest anguish	Starting day	None	+	Probable	
	M	70	G.I. disorder	3rd day	Discontinued	##	Probable	
			Eruption	3rd day		+	Probable	
	M	79	Eruption	Starting day	Discontinued	##	Definite	
			Nausea	Starting day		##	Definite	
		Vomiting	Starting day		##	Definite		
M	74	Fever	Starting day	None	+	Possible		
CTX (Incidence 7/175, 4.0%)	F	60	Urticaria	Starting day	Discontinued	##	Probable	
	F	38	Diarrhea	2nd day	None	+	Possible	
	M	52	Headache	1st day	Indomethacin Discontinued	##	Probable	
			Fever	1st day		##	Probable	
			Nausea	1st day		##	Probable	
	F	66	Abdominal discomfort	1st day		+	Probable	
			Nausea	1st day	Discontinued	##	Probable	
			Diarrhea	1st day		+	Probable	
	M	52	Redness and harshness of palms	3rd day	None	+	Definite	
	M	62	Candidiasis of scrotal skin	8th day	Pimaricin ointment	+	Possible	
M	80	Diarrhea	2nd day	None	+	Possible		

III. 考 察

1. 分離菌に対する MIC について

今回の検討に際して尿中より分離された細菌 299 株に対する両剤の MIC を比較した場合、その分布は両剤間で全く差を認めず、これを菌種毎に比較した場合にも差は認められず、複雑性尿路感染菌に対する両剤の抗菌力はほぼ同等であると考えられた。 β -lactamase 活性の測定された 217 株における β -lactamase 活性と MIC との関係を検討した成績では、CTRX, CTX の MIC はともに high producer, low producer, non-producer の間で差を認めなかったことから、両剤はともに β -lactamase に対して安定な薬剤であり、複雑性尿路感染菌のうち β -lactamase 産生菌の占める頻度が次第に増加している現在、両剤はともに複雑性尿路感染症の治療に際して有用な薬剤であるといえよう。

2. 臨床効果について

今回の検討では、患者の背景因子としての UTI 疾患病態群分布に有意の偏りが認められた。複雑性尿路感染症に対する抗菌薬の薬効は、感染部位、感染形態、基礎疾患の種類、カテーテル留置の有無などによって異なるが、この UTI 疾患病態群は、これらの薬効に影響する因子を総合して、薬効評価上必要かつ充分な分類として設けられたものである⁵⁾。したがって UTI 疾患病態群分布の偏りは、直接臨床効果に影響すると考えられ、このため今回の検討では全体としての比較を避け、UTI 疾患病態群毎に層別比較を行なった。

その結果、いずれの疾患病態群でも両剤間に臨床効果の差は認められなかったが、同じ薬剤投与群内で、疾患病態群間の有効率を比較すると、CTRX 投与群では第 4 群に対する効果が、他の 5 群に対するより有意に優れ

Table 13 Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total No. of patients	Doctor's evaluation									
			Aggravated (Relation to drug)							Unchanged	Improved	
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total			
RBC	CTRX	133			1	1	3	4	7	122	3	
	CTX	139			1	1	1	7	8	125	5	
Hb	CTRX	131			1	1	3	3	6	123	1	
	CTX	140			1	1	1	6	7	126	6	
Ht	CTRX	132			1	1	3	1	4	125	2	
	CTX	139			1	1	1	7	8	125	5	
WBC	CTRX	130				0	1	7	8	95	27	
	CTX	136				0	2	2	4	108	24	
Eosino.	CTRX	46			2	2			0	44	0	
	CTX	52				0			0	49	3	
Plat.	CTRX	115				0		2	2	112	1	
	CTX	126			1	1		1	1	123	1	
Prothrombin time	CTRX	41				0			0	41	0	
	CTX	41				0		1	1	40	0	
GOT	CTRX	131			10	10	2		2	113	6	
	CTX	140		1	4	5	4	1	5	124	6	
GPT	CTRX	131		1	6	7	2		2	116	6	
	CTX	138		1	4	5	3	1	4	125	4	
Al-P	CTRX	127			7	7	1		1	115	4	
	CTX	136		1	2	3	2	2	4	125	4	
GTP	CTRX	91			2	2			0	86	3	
	CTX	89		1		1		1	1	86	1	
BUN	CTRX	126				0		4	4	116	6	
	CTX	133			1	1		1	1	125	6	
Creatinine	CTRX	125				0		3	3	115	7	
	CTX	134				0		1	1	130	3	
Na	CTRX	80				0			0	78	2	
	CTX	95				0		2	2	93	0	
K	CTRX	80				0	1	3	4	76	0	
	CTX	95				0	1	2	3	91	1	
Cl	CTRX	79				0			0	77	2	
	CTX	93				0	1	2	3	89	1	
No. of patients with aggravated laboratory test results		CTRX	16/162 (9.9)				30/162 (18.5)					
		CTX	8/175 (4.6)				25/175 (14.3)					
χ^2 -test		N.S.				N.S.						

Table 14 Cases with aggravation in laboratory test result

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
CTR _X	52	M	GOT (19 → 51), GPT (14 → 45)
	65	M	GOT (18 → 41 → 30 ^{a)}), GPT (11 → 42 → 26 ^{a)}), Al-P (7.4 → 16.3 → 12.5*), Urine urobilinogen (± → + → ±*)
	73	M	GOT (33 → 43)
	83	M	Eosinocyte (5 → 12 → 2 ^{a)})
	77	M	GOT (20 → 40 → 49 ^{a)})
	82	M	GOT (39 → 52)
	71	M	GPT (28 → 65)
	66	M	Eosinocyte (4 → 6)
	76	M	RBC (462 × 10 ⁴ → 343 × 10 ⁴), Hb (14.1 → 10.4), Ht (42.7 → 31.5)
	66	M	GOT (16 → 42), GPT (8 → 46), Al-P (123 → 147)
	57	F	GPT (50 → 70 → 32 ^{a)}), Al-P (83 → 116 → 162 ^{a)})
	73	F	GOT (33 → 104 → 73 ^{a)}), GPT (31 → 86 → 66 ^{a)}), Al-P (13.4 → 15.4 → 14.1 ^{a)}), γ -GTP (76 → 85 → 83 ^{a)})
	80	M	Al-P (107 → 132)
	84	F	GOT (59 → 67 → 50 ^{a)}), Al-P (34.2 → 40.1 → 33.4*), γ -GTP (55 → 87 → 77 ^{a)})
	74	M	GOT (37 → 74 → 53*)
80	M	GOT (77 → 130 → 70*), GPT (34 → 70 → 65 ^{a)}), Al-P (5.4 → 12.1 → 11.1 ^{a)})	
CT _X	72	M	RBC (136 × 10 ⁴ → 325 × 10 ⁴), Hb (11.6 → 10.4), Ht (33 → 30.3)
	39	M	GOT (15.7 → 35.4)
	67	F	Pt (10.6 → 7.2 → 9.2 ^{a)})
	77	M	GOT (20 → 53), GPT (39 → 61), Al-P (229 → 423)
	65	M	GPT (14 → 59), Al-P (247 → 285)
	48	M	GOT (13 → 56 → 15 ^{a)}), GPT (12 → 71 → 22 ^{a)}), Al-P (5.4 → 12.5 → 7.8 ^{a)}), γ -GTP (17 → 61 → 19 ^{a)})
	62	M	GOT (26 → 53 → 19 ^{a)}), GPT (26 → 52 → 33 ^{a)}), BUN (20.2 → 24.5 → 17.5 ^{a)})
	61	F	GOT (28 → 49 → 22 ^{a)}), GPT (21 → 35 → 16 ^{a)})

^{a)}: Follow up

Table 15 Usefulness

Type	Treatment group	No. of patients	Usefulness score					WILCOXON test	
			100-81	80-61	60-41	40-21	20-0		
Single infection	1st group	CTR _X	19	5	6	3	4	1	N.S.
		CT _X	33	5	8	9	9	2	
	2nd group	CTR _X	13	2	8	2	1	0	N.S.
		CT _X	7	1	1	4	0	1	
	3rd group	CTR _X	11	5	4	1	0	1	N.S.
		CT _X	7	3	3	0	1	0	
	4th group	CTR _X	16	9	5	1	1	0	N.S.
		CT _X	24	10	7	4	1	2	
Mixed infection	5th group	CTR _X	17	3	5	5	4	0	N.S.
		CT _X	28	4	4	7	11	2	
	6th group	CTR _X	39	16	13	8	2	0	
		CT _X	28	5	12	7	3	1	

ていたが ($P < 0.05$)、第4群を除く他の5群間では有効率に差はみられず、CTRXは複雑性尿路感染症の各種病態に対し、平均した効果を示した。これに対しCTX投与群では、第4群に対する効果が他の5群に対するそれより有意に優れている ($P < 0.01$) 点ではCTRX投与群の場合と同様であったが、この他に第1群に対する効果 ($P < 0.05$)、第5群に対する効果 ($P < 0.01$) がいづれも他の疾患病態群に対する効果より有意に低い点がCTRXとは異なっていた。

今回の検討では両群の原因菌分布には差が認められなかったが、UTI疾患病態が臨床効果に影響を及ぼす理由は、病態群により原因菌分布が異なり、ひいては病態群毎の原因菌に対するMIC分布に差を生じるためである⁹⁾。したがって今回の場合のようにUTI疾患病態群の分布に偏りがあっても、原因菌分布およびMIC分布に差が認められなければ、通常、細菌学的効果は全体として比較しても差し支えないと思われる。

しかし今回の成績を同一薬剤投与群内で、カテーテル留置例と非留置例との間で比較すると、CTRX投与群では、カテーテル留置例と非留置例における細菌消失率は、それぞれ61株中の75.4%と133株中の86.5%であり、カテーテル留置例における細菌消失率が低い傾向を示している ($P = 0.0897$)。またCTX投与群においても、カテーテル留置例では101株中の62.4%、非留置例では107株中の75.7%と、やはりカテーテル留置症例における細菌消失率が低い傾向を示している ($P = 0.0535$)。

一方、患者背景因子としてCTX投与群におけるカテーテル留置例の頻度が有意に高かったことにより、カテーテル留置例から分離された細菌の株数も、CTRX投与群の61株(31.4%)に対し、CTX投与群では101株(48.0%)と、CTX投与群で有意に多くなっている ($P < 0.01$)。このため今回の検討では、細菌学的効果もカテーテル留置例と非留置例とに分け、層別検討を行なった。

その結果、カテーテル留置例では有意差とはならないものの、CTRX投与群の細菌消失率が若干高く、またカテーテル非留置例ではCTRX投与群の細菌消失率が有意に高かった。

MICに関しては両剤間に差を認めないにもかかわらず、細菌学的効果においてこのような有意差が認められた理由としては、おそらく両剤の尿中排泄動態の相違が原因と考えられ、短時間に急速かつ高濃度に尿中に排泄されるCTXより、長時間にわたり持続的に尿中濃度を維持するCTRXが、治療上より有利であったものと思われる。β-lactam抗生物質では高濃度短時間よりも、低濃度でも長時間作用した方が細菌増殖抑制効果が高いと

する坂⁷⁾、説田ら⁸⁾の基礎的検討成績が臨床的にも示されたものと思われる。

MICと細菌学的効果との関係では、CTRX投与群の場合、 $MIC \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の株の消失率が $MIC \leq 50 \mu\text{g/ml}$ の株の消失率より有意に低く、またCTX投与群ではこのような臨床的感性、耐性の境界は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあると考えられた。そこでCTRXでは細菌消失率の低くなる $MIC \geq 100 \mu\text{g/ml}$ を臨床的な意味での耐性、 $MIC \leq 50 \mu\text{g/ml}$ を臨床的感性と考え、CTXでは $MIC \geq 25 \mu\text{g/ml}$ を臨床的耐性、 $MIC \leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を臨床的感性と考え、耐性群、感性群のそれぞれにおける両剤の細菌消失率を比較すると、感性群における細菌消失率はCTRX投与群で88.5%、CTX投与群で85.7%と全く差を認めないが、耐性群における消失率はCTRX投与群が69.6%と、CTX投与群の50.0%に比べ高い傾向を示し ($P = 0.0566$)、また感性株の頻度はCTRX投与群で150株中104株(69.3%)、CTX投与群で149株中77株(51.7%)と、CTRX投与群における感性株の頻度が有意に高く ($P < 0.01$)、これらがCTRX投与群における細菌消失率がCTX投与群のそれに比べ有意に高かった理由になっていると考えられる。

なおCTXの臨床的感性、耐性の境界と考えられるMIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ は、CTX 1g 静注約6時間後の尿中濃度に相当し、この時間におけるCTRXの尿中濃度はほぼ $400 \mu\text{g/ml}$ であることから、CTRXのMICが $400 \mu\text{g/ml}$ 以下の株の細菌消失率をみると143株中122株(85.3%)であり、なお高い細菌消失率を示していることから、CTRXの臨床的感性の上限を $400 \mu\text{g/ml}$ と考えることもでき、この場合の感性株の頻度は150株中143株(95.3%)の多くにのぼることになる。またCTRX 1g 静注後の尿中濃度が、CTXの臨床的感性の上限と思われる $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下となるのは24時間以後であることから、CTRX 1日1g 1回投与でも十分な効果が期待できる可能性もあると思われ、今後この点に関する臨床検討が望まれる。

投与後出現細菌を認めた症例の頻度は両群間に差を認めず、複雑性尿路感染症における一般的出現頻度の範囲内にあると考えられた。また出現菌種の内訳でも差は認められず、両群ともに*S. faecalis*、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、真菌などの頻度が高かったが、これはいわゆる第3世代のセフェム剤を用いて複雑性尿路感染症を治療した際にみられる共通の所見⁹⁾と考えられた。

副作用の発現頻度4.3%であり、CTX投与群の4.0%と差を認めなかったが、CTRXの全国集計成績¹⁰⁾における1,154例中43例(3.7%)ともほぼ同等

の頻度であった。

臨床検査の異常値発現頻度に関しても両群間に差を認めず、GOT, GPT, Al-P の一過性、軽度の異常が主体であり、安全性に関して特に問題はないと思われた。

謝 辞

本研究にご参加いただいた臨床施設および担当医を以下に記し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加した施設および医師名

1. 札幌医科大学 (泌尿器科) : 熊本悦明, 本間昭雄
2. 秋田大学医学部 (泌尿器科) : 土田正義
3. 市立秋田総合病院 (泌尿器科) : 松尾重樹
4. 仙北組合総合病院 (泌尿器科) : 森 久, 宮形 滋
5. 由利組合総合病院 (泌尿器科) : 清水世紀
6. 平鹿総合病院 (泌尿器科) : 高田 斉
7. 十和田市立中央病院 (泌尿器科) : 佐伯英明, 木津典久
8. 東京大学医学部 (泌尿器科) : 新島端夫, 岸 洋一, 金子裕憲, 富永登志
9. 三井記念病院 (泌尿器科) : 西村洋司, 中村昌平
10. 社会保険埼玉中央病院 (泌尿器科) : 石井泰憲
11. 武蔵野赤十字病院 (泌尿器科) : 仁藤 博
12. 青梅市立総合病院 (泌尿器科) : 押 正也
13. 東京都養育院付属病院 (泌尿器科) : 中内浩二, 阿部定則
14. 東京慈恵会医科大学 (泌尿器科) : 町田豊平, 鈴木博雄
15. 東海大学医学部 (泌尿器科) : 大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司
16. 市立清水総合病院 (泌尿器科) : 村上泰秀
17. 名古屋保健衛生大学医学部 (泌尿器科) : 名出頼男
18. 平塚市民病院 (泌尿器科) : 鈴木惠三
19. 岐阜大学医学部 (泌尿器科) : 西浦常雄, 藤本佳則
20. 岐阜市民病院 (泌尿器科) : 藤広 茂, 岡野 学
21. 大垣市民病院 (泌尿器科) : 磯貝和俊
22. 京都大学医学部 (泌尿器科) : 吉田 修, 大石賢二, 東 義人
23. 和歌山赤十字病院 (泌尿器科) : 桐山畜夫, 林 正, 日裏 勝
24. 神戸大学医学部 (泌尿器科) : 石神襄次, 守殿貞夫, 荒川創一
25. 県立柏原病院 (泌尿器科) : 黒田泰二
26. 姫路赤十字病院 (泌尿器科) : 富岡 収
27. 岡山大学医学部 (泌尿器科) : 大森弘之, 公文裕巳
28. 岡山市民病院 (泌尿器科) : 難波克一
29. 岡山赤十字病院 (泌尿器科) : 近藤 淳
30. 玉野市立玉野病院 (泌尿器科) : 片山泰弘

31. 津山中央病院 (泌尿器科) : 赤枝輝明
32. 笠岡市立市民病院 (泌尿器科) : 高本 均
33. 神戸市立西市民病院 (泌尿器科) : 鎌田日出男
34. 広島大学医学部 (泌尿器科) : 仁平寛巳, 長岡修司
35. 徳島大学医学部 (泌尿器科) : 黒川一男, 藤村宣夫, 上間健造
36. 九州大学医学部 (泌尿器科) : 百瀬俊郎, 倉本 博
37. 佐賀医科大学 (泌尿器科) : 熊澤浄一, 中牟田誠一
38. 宮崎医科大学 (泌尿器科) : 石澤靖之, 長田幸夫, 蓮井良浩, 郡山和夫, 西 昇平
39. 福岡大学医学部 (泌尿器科) : 坂本公孝, 平塚義治, 箕田 薫, 大島一寛
40. 三信会原病院 (泌尿器科) : 原 三信, 中州 肇, 藤澤保二, 木官公一
41. 九州厚生年金病院 (泌尿器科) : 尾本徹男, 武井実根雄
42. 国立福岡中央病院 (泌尿器科) : 平田耕造, 森田一喜朗
43. 広島赤十字病院 (泌尿器科) : 平田 弘, 宮崎徳義, 三原幸雄
44. 県立宮崎病院 (泌尿器科) : 養田国弘
45. 久留米大学医学部 (泌尿器科) : 江藤耕作, 植田省吾
46. 大牟田市立病院 (泌尿器科) : 今野 繁
47. 鹿児島大学医学部 (泌尿器科) : 大井好忠, 山下淳一, 川原元司, 川原和也
48. 佐賀県立病院好生館 (泌尿器科) : 永田進一
49. 国立都城病院 (泌尿器科) : 後藤俊弘

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 熊澤浄一 : Ceftriaxone, 泌尿器科領域。第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム(演), 仙台, 1982
- 4) 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
- 5) 河田幸道, 西浦常雄 : 尿路感染における化学療法剤の薬効評価法について, 第2報 複雑性尿路感染症における薬効評価基準。日泌尿会誌 70 : 534~545, 1979
- 6) 河田幸道, 西浦常雄 : 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について。日泌尿会誌 70 : 523~533, 1979
- 7) 坂 義人 : 抗菌剤の投与方法に関する研究。日泌尿会誌 69 : 1467~1486, 1978
- 8) SETSUDA, O.; Y. KAWADA & T. NISHIURA : Sig-

nificance of urinary antibiotic levels in the treatment of urinary tract infection. 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983

9) 河田幸道：第3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 71:1403~1410, 1983

10) 齊藤 玲：Ceftriaxone, 副作用。第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム(演), 仙台, 1982

COMPARATIVE STUDIES OF CEFTRIAXONE AND CEFOTAXIME IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical School

MASAYOSHI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujitagakuen University, School of Medicine

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Kyoto University School of Medicine

JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

HIROMI NIHIRA

Department of Urology Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KOHSAKU ETOH

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA

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

A double blind comparison of ceftriaxone, a new parenteral cephalosporin and cefotaxime was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients received 1g of either ceftriaxone or cefotaxime twice a day for 5 days by intravenous injection. All patients were shown to have 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 (including no response) based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Of the 242 patients admitted to the study, 115 received ceftriaxone and 127 received cefotaxime. Since the significant difference was observed between 2 treatment groups in the distribution of type of infection which was classified into 6 categories according to the site of infection, presence or absence of indwelling catheter and whether the infecting organism was single or multiple. Clinical efficacies were compared in each type of infection. There were no significant differences in the clinical efficacies of the two drugs in any types of infection.

As there was a difference in the number of strains isolated from the patients with indwelling catheter between 2 treatment groups, bacteriological response to each of the two drugs was evaluated by differentiating the response in the patients with indwelling catheter from that in the patients without indwelling catheter. The overall eradication rates obtained in patients without indwelling catheters were 86.5% of 133 strains in the ceftriaxone group and 75.7% of 107 strains in the cefotaxime group. This difference was statistically significant ($P < 0.05$).

From the result that no significant difference was observed in the MIC distribution of the two drugs for urinary isolates, a possible reason that significantly higher eradication rate was obtained in patients without indwelling catheters in the ceftriaxone group was considered to be attributed to the fact that ceftriaxone maintains effective urinary level for a longer period than cefotaxime.

Clinical adverse reactions were observed in 4.3% of the patients in the ceftriaxone group and in 4.0% of the patients in the cefotaxime group. Laboratory adverse reactions were observed in 16 patients in the ceftriaxone group and in 8 patients in the cefotaxime group. There were no significant difference between the two treatment groups regarding the incidence of clinical and laboratory adverse reactions and ceftriaxone appeared to be as well tolerated as cefotaxime.

From the results obtained in this study, we concluded that ceftriaxone was useful in the treatment of complicated urinary tract infections. Further clinical trials are expected to determine whether or not once a day treatment of complicated urinary tract infections by ceftriaxone is effective.