

急性単純性膀胱炎に対する Cefuroxime axetil と  
Cefaclor の二重盲検比較試験

大 森 弘 之・公 文 裕 巳

岡山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・岸 洋 一

東京大学医学部泌尿器科学教室

大 越 正 秋・河 村 信 夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

名 出 頼 男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

河 田 幸 道

福井医科大学泌尿器科学教室

石 神 襄 次・守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

田 中 啓 幹

川崎医科大学泌尿器科学教室

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

藤 田 幸 利

高知医科大学泌尿器科学教室

熊 澤 淨 一

九州大学医学部泌尿器科学教室

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

清 水 喜 八 郎

東京女子医科大学内科

桑原章吾

東邦大学

出口浩一

東京総合臨床検査センター研究部

(昭和61年11月28日受付)

経口用セファロsporin剤 Cefuroxime axetil(CXM-AX)の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性および有用性を Cefaclor (CCL)を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

投与方法は両剤とも1回250mgを1日3回、7日間食後投与とし、臨床効果は3日目(第1次)および7日目(第2次)に判定した。さらに再発を検討する目的で、第2次判定着効例については7日間の placebo 投与およびそれ以降の休薬により、14日目(第3次、小委員会および主治医判定)、21日目頃(第4次、小委員会判定)に再発の有無を検討した。

1. 総投与例数330例(CXM-AX群166例、CCL群164例)のうち、臨床効果は第1次判定235例(CXM-AX群119例、CCL群116例)、第2次判定では185例(CXM-AX群98例、CCL群87例)が採用された。

2. 小委員会判定による総合臨床効果をCXM-AX群およびCCL群それぞれの有効以上の有効率でみると、第1次判定で95.8%および97.4%、第2次判定で98.0%および100.0%と非常に高く、両群の有効率に有意の差はなかった。また、排尿痛、膿尿および細菌尿に対する効果ならびに細菌学的効果においても第1次および第2次判定ともに両群間に有意の差はなかった。

3. 主治医による第1次および第2次判定における臨床効果においても両群とも95%以上の有効率を示し、有効率においては両群間に有意の差はなかった。しかし、第1次判定における著効率ではCCL群(71.6%)がCXM-AX群(58.0%)より有意に高かった( $P < 0.05$ )。

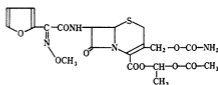
4. 再発については、第3次判定で77例(CXM-AX群40例、CCL群37例)および第4次判定で26例(CXM-AX群14例、CCL群12例)について検討されたが、いずれの判定でも再発率に両群間で有意の差を認めなかった。

5. 副作用はCXM-AX群6例(4.0%)、CCL群4例(2.5%)、臨床検査値異常はCXM-AX群に2例(2.9%)発現したが、その発現頻度は両群間に有意の差を認めなかった。

6. 主治医による有用性の判定では、第1次および第2次判定ともに両群間で有意の差を認めなかった。

Cefuroxime axetil(CXM-AX, SN407)は英国 Glaxo社で開発された新しい経口用セファロsporin系抗生物質で、その化学構造はFig.1に示すとおりである。本剤は経口投与によりほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM)の2位のカルボキシル基を acetoxylester 化し、経口投与可能にしたCXMのプロドラッグである。本剤はそれ自体にほとんど抗菌作用はないが、腸管壁で脱エステル化されてCXMとして吸収され抗菌力を発揮する。CXMは多くの $\beta$ -lactamaseに安定であり、 $\beta$ -lactamase産生菌をはじめ各種細菌に幅広い抗菌スペクトラムを示す<sup>1)</sup>。CXM-AXの本邦における基礎的および臨床的検討成績は、第33回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム(昭和60年)において報告され、泌尿器科を含む各科領域感染症でその

Fig.1 Chemical structure of CXM-AX



(RS)-1-acetoxylethyl(+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-furyl)-2-methoxyimino acetamido]-3-(carbamoyloxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

有用性が確認されている<sup>2)</sup>。

今回、我々はCXM-AXの急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で、Cefaclor (CCL)を対照薬として二重盲検法により客観的に

Table 1-1 Institutes and Doctors attending to the study

Institutes	Doctors
Department of Urology, Sapporo Medical College	Yoshiaki Kumamoto and Seiichi Saito
Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital	Chosho Enatsu
Department of Urology, Akita University School of Medicine	Seigi Tsuchida and Tadashi Nishimoto
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo	Tadao Niijima, Hiroichi Kishi and Takashi Tomimaga
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital	Yoji Nishimura
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital	Michio Asano
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital	Junji Yuge
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital	Isao Saito
Department of Urology, Tokai University School of Medicine	Masaaki Ohkoshi, Nobuo Kawamura, Kazuo Matsushita, Keishi Okada and Hidechika Kinoshita
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital	Keizo Suzuki and Katsuo Takanashi
Department of Urology, Kyosai-rengokai Tachikawa Hospital	Ichiro Nagakubo
Department of Urology, Fujita Gakuen University School of Medicine	Yorio Naide and Masanori Yanaoka
Department of Urology, Gifu University School of Medicine	Yoshihito Ban and Minoru Kanematsu
Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital	Tei Kanhin
Department of Urology, Fukui Medical School	Yukimichi Kawada and Yukishige Isomatsu
Department of Urology, Kobe University School of Medicine	Sadao Kamidono, Soichi Arakawa and Gaku Kawabata
Department of Urology, Kobe National Hospital	Joji Ishigami and Keiichi Umezue
Department of Urology, Miki City Hospital	Hiroshi Yamazaki
Department of Urology, Okayama University Medical School	Hiroyuki Ohmori, Hiromi Kumon, Akihiro Mizuno and Mikio Kishi
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital	Katsuyoshi Kondo and Atsushi Kondo
Department of Urology, Okayama Municipal Hospital	Katsuichi Nanba
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital	Teruaki Akaeda
Department of Urology, Kasooka Municipal Hospital	Hitoshi Takamoto
Department of Urology, Kobe West City Hospital	Hideo Kamata
Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital	Toshihiko Asahi and Nobuyuki Akazawa
Department of Urology, Kawasaki Medical School	Hiroyoshi Tanaka, Masamichi Amano and Shouichi Yamamoto
Department of Urology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical University	Motoyoshi Takada
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine	Hiromi Nihira, Noriaki Sanda, Kazushi Seo, Shozo Seko, Toru Sumii and Hiroshi Nakano
Urological Clinic, Hiroshima General Hospital	Katsuhiko Okada and Motohiro Fujii
Department of Urology, School of Medicine, University of Tokushima	Kazuo Kurokawa, Nobuo Fujimura, Kenzo Uema and Motoaki Odachi
Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital	Akio Imagawa
Department of Urology, Kochi Medical School	Yukitoshi Fujita, Shigeru Matsumoto and Osamu Sugita
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University	Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto and Masatoshi Tanaka
Nakao Urological Clinic	Tomokazu Nakao
Urabe Urological Clinic	Shinji Urabe
Department of Urology, Kurume University School of Medicine	Kosaku Etoh and Shogo Ueda
Department of Urology, Fukuoka Saiseikai General Hospital	Akira Fukuyama

Table 1-2 Institutes and Doctors attending to the study

Institutes	Doctors
Department of Urology, Omuta Municipal Hospital	Yoichi Matsuda
Department of Urology, Kurume Daiichi Hospital of Social Health Insurance	Takuro Yamashita
Department of Urology, Kurume National Hospital	Tsutomu Okabe
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University	Yoshitada Ohi and Toshihiro Goto
Division of Urology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital	Motoshi Kawahara, Tsutomu Shirahama and Tsuneyoshi Kayashima
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital	Shinichi Nagata and Ichiro Yanase
Division of Urology, Ibusuki National Hospital	Tsuyoshi Shimada
Division of Urology, Kimotsuki County Doctor's Hospital	Takashi Kawabata
Controller: Kihachiro Shimizu, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College Shogo Kuwahara, Toho University	
Isolation and determination of bacteria in urine, determination of MIC against the isolates and determination of $\beta$ -lactamase production of isolates: Koichi Deguchi and Nozomi Yokota, Research Department, Tokyo Clinical Research Center	

比較検討し、併せて再発についても検討したのでその成績を報告する。

### I. 試験方法

#### 1. 対象および患者条件

対象は昭和 60 年 6 月から同年 12 月までの 7 か月間に、Table 1 に示した 45 施設の泌尿器科を受診し、急性単純性膀胱炎と診断された患者で、UTI 薬効評価基準第 2 版および同版補遺（以下 UTI 基準）<sup>3,4)</sup> に従い、次の患者条件をみたす症例とした。

- (1) 年齢・性：16 歳以上 70 歳未満の女性
- (2) 症状：自覚症状として排尿痛を有するもの
- (3) 膿尿：投与前膿尿  $\geq 10$  コ/hpf
- (4) 菌数：投与前生菌数  $\geq 10^4$  コ/ml
- (5) 発症日：発症よりの経過が 2 週間以内のもの  
ただし、以下の項目のいずれかに該当する症例は除外することとした。

- (1) セフェム系およびペニシリン系薬剤にアレルギー既往のある患者
  - (2) 重篤な肝または腎機能障害のある患者
  - (3) 妊婦・授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者
  - (4) 本治療開始直前に CXM-AX, CXM または CCL が投与されていた患者
  - (5) その他主治医が不適当と認めた患者
- なお、患者にはあらかじめ本試験の内容を説明し同意を得ることとした。

#### 2. 試験薬剤

被験薬 CXM-AX は 1 錠中に CXM として 250 mg (力価) を含有する白色のフィルムコート錠で、対照薬の CCL は 1 カプセル中に 250 mg (力価) を含有する硬カ

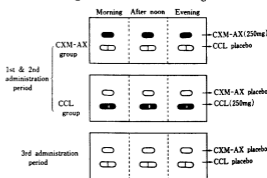
プセルである。被験薬と対照薬は剤型が異なることから両剤とも実薬と外観上識別不能なプラセボを製し、異なる剤型の実薬とプラセボを組み合わせるダブルブリー方式により検討することとした。薬剤は Fig. 2 に示すように 1 日量 CXM-AX 3 錠と CCL プラセボ 3 カプセルまたは CXM-AX プラセボ 3 錠と CCL 3 カプセルを組み合わせたもの 7 日分に加え、再発検討用に両薬剤のプラセボのみを組み合わせたもの 7 日分を用意し、これを 1 症例分として 1 箱に収め密封した。

#### 3. 薬剤の割付け

あらかじめ、コントローラー（清水喜八郎、桑原章吾）によって各々 2 症例分ずつ 4 症例分を 1 組として無作為に割り付けを行ない、参加施設は番号の若い順に使用することとした。

検討薬剤の含量および製剤学的試験は、割り付けられた両薬剤群からコントローラーが無作為に抽出した両薬剤の実薬およびプラセボについて試験開始前および終了後に星薬科大学薬剤学教室（主任：永井恒可教授）に依

Fig. 2 Administration drugs



順して実施した。また、コントローラーは両薬剤の識別不能性、両薬剤の力価の公平性のほかに、key codeの保管、開封および開封後のデータの不変更、統計学的解析の公平性の保証にあたった。

#### 4. 投薬方法

両薬剤群ともに前述の薬剤を1日3回(750 mg(力価))毎食後に服用させた。投薬スケジュールは、試験薬剤を3日間(第1投与)投薬した後、主治医が継続可能と判断した症例には4日間(第2投与)追加投薬した。また、第2投与期間終了時主治医が著効と判定した症例については、再発検討のためさらにプラセボを7日間(第3投与)投薬した(Fig. 2)。

なお、試験薬剤の治療効果に影響を与えようと考えられる他の抗菌剤、ステロイド剤、消炎鎮痛剤などの併用は行なわなかった。

また、重篤な副作用および症状の増悪をきたした場合や主治医が投薬を中止すべきと判断した場合には、投薬を中止してもよいこととした。

#### 5. 観察項目および方法

臨床症状の観察および尿検査はUTI基準に準拠して実施した。検査は、Fig. 3に示したスケジュールに従って投与開始前、3日目ならびに7日目に実施した。また、再発検討の目的で14日目およびそれ以降無投薬で1週間前後経過した時点(21日目頃)に同様の観察と検査を行なった。

細菌学的検査のうち尿中細菌数は各施設においてDip-slide法(ウリカルト)により測定した。また、分離菌の同定、CXM、CCLのMICおよび $\beta$ -lactamase産生能の測定については東京総合臨床検査センター研究部において行なった。MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い、接種菌量は $10^6$ 、 $10^8$  cells/mlを用いた。 $\beta$ -lactamase活性はBenzyl penicillin (PCG)およびCefazolin (CEZ)を基質とするAcidimetry method、Nitrocefinを基質とするChromogenic methodを用いた。

#### 6. 副作用

Fig. 4 Criteria for evaluation of recurrence

Bacterium	Pyuria	0~4 cells/hpf	5~9 cells/hpf	≥10 cells/hpf
<10 <sup>3</sup> cells/ml				
10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup> cells/ml				
10 <sup>4</sup> ~<10 <sup>5</sup> cells/ml				
≥10 <sup>5</sup> cells/ml				

None     Unevaluable     Definite

除外および脱落症例を含む検討可能な症例のすべてについて自覚的な副作用の有無および臨床検査値の変動について検討した。副作用または臨床検査値の異常変動が認められた場合には、その経過を追跡するとともに薬剤との関連性についてUTI基準に従って判定した。

#### 7. 臨床効果および再発の判定

##### (1) 小委員会判定

UTI基準に準拠して投与3日目(第1次判定)および7日目(第2次判定)における排尿痛に対する効果、腰痛に対する効果、細菌尿に対する効果および総合臨床効果の判定を行なった。また、再発についての検討は投与14日目(第3次判定)およびそれ以降約1週間休薬した後(第4次判定)にUTI薬効評価基準追加暫定案<sup>4)</sup>を参考に作成したFig. 4に示す再発判定基準により、再発の有無を、再発なし、判定保留、再発ありの三段階に判定した。

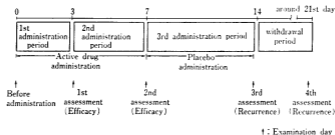
なお、小委員会は研究代表者(大森弘之)および岸洋一、河村信夫、坂義人、守殿貞夫、公文裕巳、熊澤禎一、大井好忠の各委員で構成され、細菌学的検討者(出口浩一)も参加の上、key code開封前に菌採扱基本原則の取り決めほかに除外、脱落例の検討も行なった。

##### (2) 主治医判定

主治医は投与3日目および7日目に臨床症状および検査所見を指標に著効、有効、やや有効、無効の四段階で臨床効果を判定した。また、再発について投与14日目に主治医の判断で再発なし、再発の疑い(判定保留)、再発ありの三段階に判定した。

#### 8. 有用性の判定

Fig. 3 Observation period



↑: Examination day

Table 2 Results of contents of test drugs

Drug	Assay (%)	
	Before	After
CXM AX 250mg	100.6	99.9
CCL 250mg	103.9	100.7

有用性の評価は有効性と安全性を勘案し、主治医が投与3日目および7日目に判定した。記入にあたっては一端を「非常に満足」、他端を「非常に不満」と記した100mmのアナログスケール上の適当な位置に「/」印を付した。

## 9. 閉鎖およびデータの解析

試験終了後、各施設の代表者立ち会いのもとで、小委員会による症例の取り扱いなどに異議のないことを確認した後、コントローラーにより key code が開封された。

解析方法はデータの性質に応じて YATES の補正つき  $\chi^2$  検定、MANN-WHITNEY の U 検定および MANTEL-HAENSZEL 法の  $\chi^2$  検定を用いた。なお、検定の有意水準は両側 5% 以下を採用した。

## II. 試験成績

## 1. 含量および製剤学的試験

Fig. 5 Total patients studied

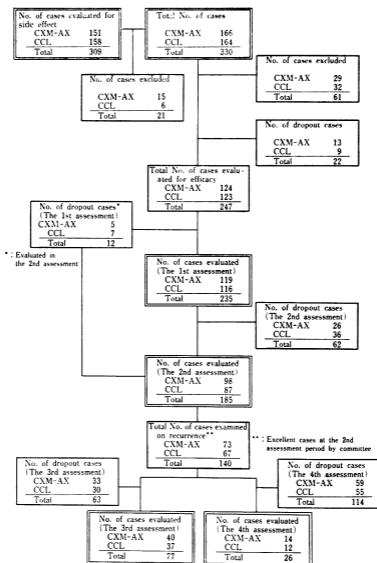


Table 3 Reasons for exclusion and dropout

	Reason	CXM-AX	CCL	Statistical analysis
Exclusion	Male patient	1	0	$\chi^2(2 \times 8) = 5.113$ N.S.
	Patient aged 70 yr. or older	4	9	
	No pain on micturition	3	3	
	Pyuria less than 10 cells/hpf	3	2	
	Bacteriuria less than $10^4$ cells/ml	17	15	
	No bacteriological examination	1	1	
	Onset of disease over 2 weeks before	0	1	
	Infection by yeast	0	1	
	Sub total	29	32	
Dropout	No second visit	9	3	$\chi^2(2 \times 5) = 4.419$ N.S.
	Misadministration	2	2	
	No bacteriological examination	1	1	
	Concomitant use of Tiaramide Hydrochloride	0	2	
	Violation of examination day	1	1	
	Sub total	13	9	
	Total	42	41	

Table 4 Reasons for dropout at the time of each assessment

Reason	Clinical efficacy				Recurrence			
	The 1st assessment		The 2nd assessment		The 3rd assessment		The 4th assessment	
	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL	CXM-AX	CCL
No visit on observation day	1	3	19	27	27	23	57	50
No bacteriological examination	2	1	6	4	6	6	2	5
Violation of examination day	2	3	1	2	0	1	0	0
Misadministration	0	0	0	3	0	0	0	0
Total	5	7	26	36	33	30	59	55

本試験開始前と終了後に実施された含量試験成績を Table 2 に示したが、CXM-AX 錠および CCL カプセルともに規格どおりの主薬が含有されていた。また、両薬剤ともプラセボには主薬を含む抗菌性物質が含有されず、それぞれの製剤学的試験も規格に適合するものであることが確認された。

## 2. 検討症例数

症例の内訳を Fig. 5 に示した。総投与症例 330 例 (CXM-AX 群 166 例, CCL 群 164 例) のうち、83 例が Table 3 に示した理由により第 1 次判定から第 4 次判定のすべてから除外または脱落例となった。さらに第 1 次から第 4 次までのそれぞれの判定にも脱落例があるが、その理由と症例数は Table 4 に示すとおりである。したがって臨床効果の判定は、第 1 次判定で 235 例 (CXM-AX 群 119 例, CCL 群 116 例)、第 2 次判定で

185 例 (CXM-AX 群 98 例, CCL 群 87 例) に可能であった。

また、再発検討症例は小委員会による第 2 次判定の著効例のみを対象としたが、第 3 次および第 4 次判定採用例はそれぞれ 77 例 (CXM-AX 群 40 例, CCL 群 37 例) および 26 例 (CXM-AX 群 14 例, CCL 群 12 例) であった。

副作用は総投与症例 330 例のうち初診日以降来院しなかった 21 例を除く 309 例 (CXM-AX 群 151 例, CCL 群 158 例) について検討した。

なお、臨床効果、再発判定、副作用の検討症例を整理して Table 5~7 に示したが、各判定時における除外、脱落例は両群間で有意の差を認めなかった。

## 3. 背景因子

第 1 次判定採用例 235 例における背景因子は Table

Table 5 Total number of cases evaluated for efficacy

	Evaluation	Exclusion	Dropout	Total
CXM-AX	124	29	13	166
CCL	123	32	9	164
Total	247	61	22	330
Statistical analysis	$\chi^2=0.866$		N.S.	

Table 6 Number of cases evaluated at the each assessment

	The 1st assessment		The 2nd assessment		The 3rd assessment		The 4th assessment	
	Evaluation	Dropout	Evaluation	Dropout	Evaluation	Dropout	Evaluation	Dropout
CXM-AX	119	5	98	26	40	33	14	59
CCL	116	7	87	36	37	30	12	55
Total	235	12	185	62	77	63	26	114
Statistical analysis	$\chi^2=0.096$ N.S.		$\chi^2=1.843$ N.S.		$\chi^2=0.014$ N.S.		$\chi^2=0.001$ N.S.	

Table 7 Number of cases evaluated for side effect

	Evaluation	Dropout	Total
CXM-AX	151	15	166
CCL	158	6	164
Total	309	21	330
Statistical analysis	$\chi^2=3.152$		N.S.

8に示すとおりで、年齢、排尿痛、膿尿、発症日および感染のタイプでは両群間の分布に偏りはなかった。しかし、尿中生菌数の分布はCXM-AX群において菌数の少ない症例が有意に多く認められた( $P<0.05$ )。

投与前分離菌の分布をTable 9に示した。分離菌の大部分は両群とも*E. coli*であり、分離菌を単独菌感染のグラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに複数菌感染に層別して、それぞれの中での菌種の分布を検討してみたが、両群間に偏りは認めなかった。

投与前分離菌の $\beta$ -lactamase産生能をTable 10に示したが、対象が急性単純性膀胱炎ということで両群ともその約70%が非産生株であり、両群間の分布に偏りはなかった。

投与前分離菌のうちCXM-AX投与群125株、CCL投与群117株についてMICを測定したが、これらの菌株に対する両薬剤のMIC(接種菌量 $10^6$  cells/ml)分布をFig. 6に示した。CXM-AX投与群はCCL投与群に比してCXMおよびCCLのいずれの薬剤に対してもMICが高い菌株が有意に多く認められた( $P<0.05$ )。

なお、第2次判定採用例185例の患者背景においても

第1次判定と同様に尿中生菌数( $P<0.01$ )と投与前分離菌のMIC分布( $P<0.05$ )において両群間に偏りが認められた。なお、尿中生菌数の偏りについてはCCL群に不利にならないように主要部分の解析にはMANTEL-HAENSZEL法による修正 $\chi^2$ 検定を併せて行なうこととしたが、投与前分離菌のMIC分布の偏りについては、多少CXM-AX群に不利となる可能性もあったが解析上特に配慮を加えなかった。

#### 4. 臨床効果判定

##### (1) 小委員会判定

3日目(第1次判定)および7日目(第2次判定)における総合臨床効果をTable 11に示したが、第1次判定ではCXM-AX群が119例中著効69例、有効45例、無効5例で有効率(著効+有効)は95.8%、CCL群は116例中著効78例、有効35例、無効3例で有効率は97.4%であり、両群間に差を認めなかった。

また、第2次判定ではCXM-AX群が98例中著効73例、有効23例、無効2例で有効率は98.0%、CCL群が87例中著効67例、有効20例、無効0例で有効率は100%であり、第1次判定と同様に両群間に差を認めなかった。なお、第1次および第2次判定におけるCXM-AX群の無効例のうち2例は、本剤での効果が期待しがたい*P. aeruginosa*感染例であった。

排尿痛に対する効果はTable 12に示したとおり、消失例は第1次判定ではCXM-AX群107例(89.9%)、CCL群104例(89.7%)であり、第2次判定ではCXM-AX群95例(96.9%)、CCL群85例(97.7%)で、第1次、第2次判定ともにその消失率に両群間で



Table 8 Background characteristics (the 1st assessment)

Characteristic		CXM-AX	CCL	Statistical analysis
1. Age (yrs.)	16~19	3	7	Z=-1.799 N.S.
	20~29	23	25	
	30~39	21	25	
	40~49	22	21	
	50~59	24	22	
	60~69	26	16	
2. Pain on micturition	##	29	32	Z=1.000 N.S.
	+	65	45	
	+	25	39	
3. Pyuria	##	63	61	Z=0.131 N.S.
	+	38	36	
	+	18	19	
4. Bacteriuria	$\geq 10^7$ cells/ml	35	47	Z=-2.258* (P=0.024)
	$10^6$	25	25	
	$10^5$	42	37	
	$10^4$	17	7	
5. Onset of the disease	0~3 day	91	88	Z=0.0 N.S.
	4~7	24	27	
	8~14	4	1	
6. Type of infection	Monomicrobial infection	110	111	$\chi^2=0.605$ N.S.
	Polymicrobial infection	9	5	

\* : P&lt;0.05

Fig. 6 MIC distribution of isolates before treatment (the 1st assessment)

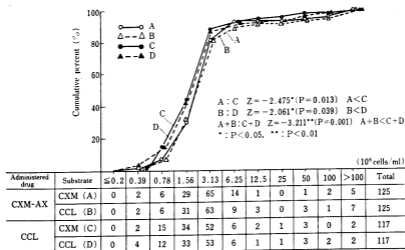


Table 9 Organisms isolated from urine before treatment (the 1st assessment)

		Organism	CXM-AX	CCL	Statistical analysis
Monomicrobial infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	0	2	$\chi^2(2 \times 8) = 11.402$ N.S.
		<i>S. epidermidis</i>	5	2	
		<i>S. saprophyticus</i>	7	13	
		<i>S. warneri</i>	2	0	
		<i>Staphylococcus</i> sp.	0	1	
		<i>E. faecalis</i>	0	2	
		GPC	1	0	
		<i>Corynebacterium</i> sp.	0	1	
		Sub total	15	21	
	G (-)	<i>E. coli</i>	85	83	$\chi^2(2 \times 8) = 7.370$ N.S.
<i>K. pneumoniae</i>		2	1		
<i>P. mirabilis</i>		3	4		
<i>P. vulgaris</i>		1	0		
<i>C. freundii</i>		1	0		
<i>S. liquefaciens</i>		0	1		
<i>P. aeruginosa</i>		3	0		
GNR		0	1		
	Sub total	95	90		
Total		110	111		
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>		0	1	$\chi^2(2 \times 11) = 11.096$ N.S.
	<i>S. epidermidis</i> + <i>E. coli</i>		2	1	
	<i>S. saprophyticus</i> + <i>E. faecalis</i>		1	0	
	<i>S. saprophyticus</i> + <i>E. coli</i>		1	0	
	<i>Staphylococcus</i> sp. + <i>E. coli</i>		0	1	
	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>		1	0	
	<i>E. faecalis</i> + <i>P. mirabilis</i>		0	1	
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	0	
	<i>E. coli</i> + <i>C. freundii</i>		2	0	
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>		0	1	
<i>E. coli</i> + <i>C. freundii</i> + <i>A. calcoaceticus</i>		1	0		
Total		9	5		
Total		119	116		

GPC: Gram positive cocci, GNR: Gram negative rods.

Table 10  $\beta$ -lactamase production of total isolates before treatment (the 1st assessment)

$\beta$ -lactamase production	CXM-AX	CCL	Statistical analysis
High	9	5	$\chi^2(2 \times 4) = 1.311$ N.S.
Low	25	25	
—	89	87	
Unknown	6	4	
Total	129	121	

意の差を認めなかった。

同様に、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果においても、第1次判定、第2次判定ともに両群間に有意の差を認めなかった (Table 13, 14)。

UTI 基準による総合臨床効果判定の評価項目である排尿痛、膿尿および細菌尿の相互関係を Table 15, 16に示した。両薬剤群ともに細菌尿に対する効果は第1次と第2次判定とでは特に差を認めない成績であったが、排

Table 11 Overall clinical efficacy by committee

		Excellent	Moderate	Poor	Total	Statistical analysis
The 1st assessment	CXM-AX	69 (58.0%)	45 (37.8%)	5 (4.2%)	119	Z = -1.495
	CCL	78 (67.2%)	35 (30.2%)	3 (2.6%)	116	N.S.
The 2nd assessment	CXM-AX	73 (74.5%)	23 (23.5%)	2 (2.0%)	98	Z = -0.471
	CCL	67 (77.0%)	20 (23.0%)	0	87	N.S.

Table 12 Effect on pain on micturition

		Resolved	Improved	Persisted	Total	Statistical analysis
The 1st assessment	CXM-AX	107 (89.9%)	8 (6.7%)	4 (3.4%)	119	Z = 0.0
	CCL	104 (89.7%)	11 (9.5%)	1 (0.9%)	116	N.S.
The 2nd assessment	CXM-AX	95 (96.9%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	98	Z = -0.328
	CCL	85 (97.7%)	2 (2.3%)	0	87	N.S.

Table 13 Effect on pyuria

		Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis
The 1st assessment	CXM-AX	89 (74.8%)	18 (15.1%)	12 (10.1%)	119	Z = -1.174
	CCL	94 (81.0%)	14 (12.1%)	8 (6.9%)	116	N.S.
The 2nd assessment	CXM-AX	85 (86.7%)	10 (10.2%)	3 (3.1%)	98	Z = -0.797
	CCL	79 (90.8%)	4 (4.6%)	4 (4.6%)	87	N.S.

Table 14 Effect on bacteriuria

		Eliminated	Decreased or Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis
The 1st assessment	CXM-AX	96 (80.7%)	17 (14.3%)	6 (5.0%)	119	Z = -1.893
	CCL	104 (89.7%)	8 (6.9%)	4 (3.4%)	116	N.S.
The 2nd assessment	CXM-AX	82 (83.7%)	12 (12.2%)	4 (4.1%)	98	Z = -0.442
	CCL	75 (86.2%)	8 (9.2%)	4 (4.6%)	87	N.S.

尿管および膿尿に対する効果は第1次に比して第2次判定において明らかに優れていた。その結果、第1次判定に比して、第2次判定では著効率が明らかに上昇していた。

3日目と7日目ともに評価可能であった症例における排尿痛、膿尿、細菌尿に対する効果および総合臨床効果の推移を Fig. 7 に示した。両薬剤群ともに総合臨床効果での著効率は第2次判定の方が有意に高く (CXM-AX 群  $P < 0.01$ , CCL 群  $P < 0.05$ )、著効率の上昇という点に関しては、CXM-AX 群では膿尿の正常化、CCL 群では排尿痛の消失と膿尿の正常化が強く関与していた。

第1次判定および第2次判定における細菌学的効果を Table 17, 18 に示した。主要分離菌である *E. coli* の除

菌率は、第1次、第2次判定で CXM-AX 群が 97.8%、97.4%、CCL 群が 94.2%、93.8% と両薬剤群ともに優れており差を認めなかった。また、単純性膀胱炎の起炎菌としては比較的稀な *P. aeruginosa* が CXM-AX 群に 3 株、CCL 群に 1 株、*A. calcoaceticus* が CXM-AX 群に 1 例認められたが、個々の菌種ならびに全体の除菌率において両薬剤間に差を認めなかった。

MIC と細菌学的効果との関係を第1次判定の 250 株 (CXM-AX 群 129 株、CCL 群 121 株) について検討した成績を Table 19 に示したが、投与 3 日後にも存続した菌は CXM-AX 群では 8 株であり、このうち *S. epidermidis* (2 株) の MIC は 1.56 および 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、また *E. coli* (2 株) の MIC も 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、*P. aeruginosa* (3 株) および *A. calco-*

Table 15 Relation among effect on symptom, pyuria and bacteriuria (the 1st assessment)

Pyuria		Pain on micturition	Drug	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
				Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	
Bacteriuria	Eliminated	CXM-AX	69	14	6	4	0	2	0	0	1	96 (80.7%)	
		CCL	78	11	5	8	1	0	0	0	1	104 (89.7%)	
	Decreased (Replaced)	CXM-AX	13	2	0	0	1	0	0	0	1	17 (14.3%)	
		CCL	5	1	0	0	1	1	0	0	0	8 (6.9%)	
	Unchanged	CXM-AX	3	0	0	0	1	0	0	0	2	6 (5.0%)	
		CCL	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4 (3.4%)	
Effect on pain on micturition		CXM-AX	107 (89.9%)			8 (6.7%)			4 (3.4%)			Patient total	
		CCL	104 (89.7%)			11 (9.5%)			1 (0.9%)				CXM-AX 119
Effect on pyuria		CXM-AX	89 (74.8%)			18 (15.1%)			12 (10.1%)			CCL 116	
		CCL	94 (81.0%)			14 (12.1%)			8 (6.9%)				
Excellent	CXM-AX	69 (58.0%)			Overall effectiveness rate			CXM-AX 114/119 (95.8%)			CCL 113/116 (97.4%)		
	CCL	78 (67.2%)											
Moderate	CXM-AX	45 (37.8%)											
	CCL	35 (30.2%)											
Poor	CXM-AX	5 (4.2%)											
	CCL	3 (2.6%)											

Cl. : Cleared, De. : Decreased, Un. : Unchanged.

Table 16 Relation among effect on symptom, pyuria and bacteriuria (the 2nd assessment)

Pyuria		Pain on micturition	Drug	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
				Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	
Bacteriuria	Eliminated	CXM-AX	73	7	1	0	1	0	0	0	0	82 (83.7%)	
		CCL	67	2	4	1	1	0	0	0	0	75 (86.2%)	
	Decreased (Replaced)	CXM-AX	11	0	0	0	0	0	0	0	1	12 (12.2%)	
		CCL	7	1	0	0	0	0	0	0	0	8 (9.2%)	
	Unchanged	CXM-AX	1	2	0	0	0	1	0	0	0	4 (4.1%)	
		CCL	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (4.6%)	
Effect on pain on micturition		CXM-AX	95 (96.9%)			2 (2.0%)			1 (1.0%)			Patient total	
		CCL	85 (97.7%)			2 (2.3%)			0				CXM-AX 98
Effect on pyuria		CXM-AX	85 (86.7%)			10 (10.2%)			3 (3.1%)			CCL 87	
		CCL	79 (90.8%)			4 (4.6%)			4 (4.6%)				
Excellent	CXM-AX	73 (74.5%)			Overall effectiveness rate			CXM-AX 96/98 (98.0%)			CCL 87/87 (100.0%)		
	CCL	67 (77.0%)											
Moderate	CXM-AX	23 (23.5%)											
	CCL	20 (23.0%)											
Poor	CXM-AX	2 (2.0%)											
	CCL	0											

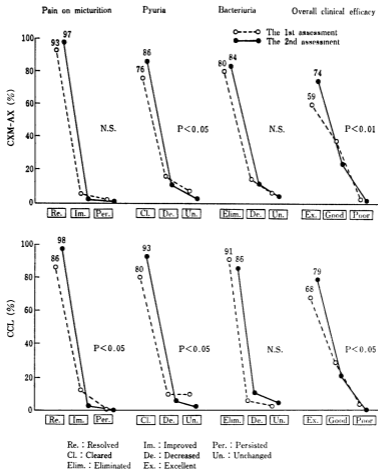
Cl. : Cleared, De. : Decreased, Un. : Unchanged.

aceticus (1株) の MIC は  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。一方、CCL 群の存続菌は5株ですべて *E. coli* であり、それらの MIC は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  1株、 $3.13 \mu\text{g/ml}$  3株、 $50 \mu\text{g/ml}$  1株であった。なお、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す菌株の消失率は CXM-AX 群 42.8% (3/7), CCL

群 100.0% (4/4) であった。また、第1次判定および第2次判定における投与後出現菌について Table 20, 21にまとめたが、いずれの判定においてもその出現菌の種類および頻度には両群間で有意の差を認めなかった。

(2) 主治医判定

Fig. 7 Comparison between the 1st and 2nd assessment in the same patients



第1次判定では CXM-AX 群は 119 例中著効 69 例、有効 44 例、やや有効 2 例、無効 4 例で有効率は 95.0% であり、CCL 群は著効 83 例、有効 29 例、やや有効 3 例、無効 1 例で有効率 96.6% で有効率は両群間で有意の差はみられなかったが、有効性の分布に差を認め著効率において CCL 群が有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

第2次判定では CXM-AX 群が 97 例中著効 72 例、有効 16 例、やや有効 6 例、無効 3 例で有効率は 90.7% であり、CCL 群は著効 67 例、有効 17 例、やや有効 3 例、無効 0 例で有効率は 96.6% であり、著効率、有効率ともに両群間で有意の差を認めなかった。なお、主治医判定による第2次判定の CXM-AX 群の症例数は小委員会判定におけるそれより 1 例少ないが、これは主治医判定による効果判定がなされなかった症例であり、集計ならびに解析より除外したためである (Table 22)。

##### 5. 再発判定

小委員会の第2次判定で著効の症例について 14 日目 (第3次判定) および 21 日目 (第4次判定) に再発の検討を行なった。小委員会判定による再発率は第3次判定で CXM-AX 群 0%、CCL 群 8.1%、第4次判定で CXM-AX 群 35.7%、CCL 群 8.3% であったが、いずれの判定でも両群間に有意の差は認められなかった (Table 23)。

また、主治医による第3次判定の成績は Table 24 に示すとおりで再発率は CXM-AX 群 2.5%、CCL 群 10.8% で両群間に有意の差を認めなかった。

##### 6. 副作用

309 例について検討されたが、自覚的な副作用の発現例は CXM-AX 群 151 例中 6 例 (4.0%)、CCL 群 158 例中 4 例 (2.5%) であり、その発現頻度は両群間で有意の差を認めなかった。

副作用の内訳は Table 25 に示すとおりで CXM-AX

Table 17 Bacteriological response (the 1st assessment)

Organism	Drug	CXM-AX		CCL		Statistical analysis
	Efficacy	Eradicated	Persisted	Eradicated	Persisted	
G (+)	<i>S. aureus</i>			3		—
	<i>S. epidermidis</i>	5	2	3		$\chi^2=0.030$ N.S.
	<i>S. saprophyticus</i>	9		13		—
	<i>S. warneri</i>	2				—
	<i>Staphylococcus</i> sp.			2		—
	<i>E. faecalis</i>	2		3		—
	GPC	1				—
	<i>Corynebacterium</i> sp.			1		—
	Sub total	19	2	25	0	$\chi^2=0.726$ N.S.
G (-)	<i>E. coli</i>	91	2	81	5	$\chi^2=0.770$ N.S.
	<i>K. pneumoniae</i>	3		2		—
	<i>P. mirabilis</i>	3		5		—
	<i>P. vulgaris</i>	1				—
	<i>C. freundii</i>	4				—
	<i>S. liquefaciens</i>			1		—
	<i>P. aeruginosa</i>		3	1		$\chi^2=0.444$ N.S.
	<i>A. calcoaceticus</i>		1			—
	GNR			1		—
Sub total	102	6	91	5	$\chi^2=0.040$ N.S.	
Total (%)	121 (93.8)	8	116 (95.9)	5	$\chi^2=0.204$ N.S.	

Fig. 8 Usefulness (the 1st assessment)

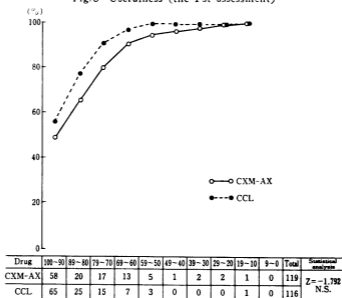
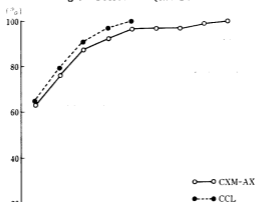


Table 18 Bacteriological response (the 2nd assessment)

Organism	Drug	CXM-AX		CCL		Statistical analysis
	Efficacy	Eradicated	Persisted	Eradicated	Persisted	
G (+)	<i>S. aureus</i>			3		—
	<i>S. epidermidis</i>	6	1	3		$\chi^2 = 0.212$ N.S.
	<i>S. saprophyticus</i>	7		10		—
	<i>S. warneri</i>	1				—
	<i>Staphylococcus</i> sp.			2		—
	<i>E. faecalis</i>	1				—
	GPC	1				—
	Sub total	16	1	18	0	$\chi^2 = 0.001$ N.S.
- G (-)	<i>E. coli</i>	74	2	61	4	$\chi^2 = 0.377$ N.S.
	<i>K. oxytoca</i>			1		—
	<i>K. pneumoniae</i>	2				—
	<i>P. mirabilis</i>	3		3		—
	<i>M. morgani</i>			1		—
	<i>C. freundii</i>	4				—
	<i>S. liquefaciens</i>			1		—
	<i>P. aeruginosa</i>	1	2			—
	<i>A. calcoaceticus</i>	1				—
	GNR			1		—
Sub total	85	4	68	4	$\chi^2 = 0.003$ N.S.	
Total (%)	101 (95.3)	5	86 (95.6)	4	$\chi^2 = 0.063$ N.S.	

Fig. 9 Usefulness (the 2nd assessment)



Drug	100-90	89-80	79-70	69-60	59-50	49-40	39-30	29-20	19-10	9-0	Total	Statistical analysis
CXM-AX	61	13	11	4	4	1	0	2	1	0	97	Z = -0.423
CCL	56	13	10	5	3	0	0	0	0	0	87	N.S.

Table 19 Relationship between MIC and eradicated strains (the 1st assessment)

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Unknown	Total		
		$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
G (+)	<i>S. aureus</i>	CXM													
		CCL		1/1	2/2										3/3
	<i>S. epidermidis</i>	CXM		2/2	1/2	1/1	0/1							1/1	5/7
		CCL	1/1	2/2											3/3
	<i>S. saprophyticus</i>	CXM	1/1	3/3	3/3	2/2									9/9
		CCL	3/3	8/8	2/2										13/13
	<i>S. warneri</i>	CXM				1/1							1/1		2/2
		CCL													
	<i>Staphylococcus sp.</i>	CXM													
		CCL		1/1										1/1	2/2
	<i>E. faecalis</i>	CXM							1/1		1/1				2/2
		CCL							1/1	1/1	1/1				3/3
	GPC	CXM												1/1	1/1
		CCL													
<i>Corynebacterium sp.</i>	CXM														
	CCL												1/1	1/1	
Sub total	CXM	1/1	5/5	4/5	4/4	0/1	1/1		1/1	1/1	1/1		2/2	19/21	
	CCL	4/4	12/12	4/4				1/1	1/1	1/1			2/2	25/25	
G (-)	<i>E. coli</i>	CXM			20/22	60/60	10/10							1/1	91/93
		CCL			23/24	48/51	6/6	1/1		1/2	1/1		1/1	81/86	
	<i>K. pneumoniae</i>	CXM			2/2	1/1									3/3
		CCL				2/2									2/2
	<i>P. mirabilis</i>	CXM	1/1	1/1										1/1	3/3
		CCL			5/5										5/5
	<i>P. vulgaris</i>	CXM									1/1				1/1
		CCL													
	<i>C. freundii</i>	CXM					3/3						1/1		4/4
		CCL													
	<i>S. liquefaciens</i>	CXM											1/1		1/1
		CCL													
	<i>P. aeruginosa</i>	CXM											0/3		0/3
		CCL											1/1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	CXM											0/1		0/1	
	CCL														
GNR	CXM														
	CCL												1/1	1/1	
Sub total	CXM	1/1	1/1	22/24	61/61	13/13				1/1	1/5	2/2	2/2	102/108	
	CCL	4/4	12/12	28/29	50/53	6/6	1/1		1/2	1/1	2/2	2/2	2/2	91/96	
Total	CXM	2/2	6/6	26/29	65/65	13/14	1/1		1/1	2/2	1/5	4/4	4/4	121/129	
	CCL	4/4	12/12	32/33	50/53	6/6	1/1	1/1	2/3	2/2	2/2	4/4	4/4	116/121	

群 6 例中 5 例, CCL 群 4 例中 3 例が消化器症状であり, 投与中止例は CXM-AX 群 3 例 (胃部不快感, 悪心, 腫カンジダ増悪, 各 1 例), CCL 群 4 例 (下痢 2 例, 胃

腸障害 1 例, 皮膚痒痒感 1 例) に認められたが, いずれも投与中止後速やかに症状が消失した。他の 3 例は CXM-AX 群でいずれも継続投与が可能な症例で, 1 例



Table 20 Isolates appeared after treatment (the 1st assessment)

	Isolate	CXM-AX	CCL	Statistical analysis
G (+)	<i>S. epidermidis</i>	1	0	$\chi^2(2 \times 6) = 5.240$ N.S.
	<i>E. faecalis</i>	7	5	
	<i>E. faecium</i>	4	1	
	GPC	1	0	
	<i>Bacillus</i> sp.	0	1	
	GPR	0	1	
	Sub total	13	8	
G (-)	<i>K. pneumoniae</i>	0	1	$\chi^2(2 \times 9) = 12.654$ N.S.
	<i>P. vulgaris</i>	1	0	
	<i>Proteus</i> sp.	1	0	
	<i>C. freundii</i>	2	0	
	<i>E. agglomerans</i>	1	0	
	<i>E. cloacae</i>	3	0	
	<i>P. aeruginosa</i>	2	4	
	NF-GNR	6	1	
	GNR	0	1	
	Sub total	16	7	
Total		29	15	

NF-GNR: glucose non-fermenting Gram negative rods

Table 21 Isolates appeared after treatment (the 2nd assessment)

	Isolate	CXM-AX	CCL	Statistical analysis
G (+)	<i>S. epidermidis</i>	1	2	$\chi^2(2 \times 4) = 2.357$ N.S.
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	0	
	<i>E. faecalis</i>	4	2	
	<i>E. faecium</i>	1	0	
	Sub total	7	4	
G (-)	<i>K. pneumoniae</i>	1	0	$\chi^2(2 \times 10) = 11.680$ N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	1	0	
	<i>P. vulgaris</i>	1	0	
	<i>M. morgani</i>	0	1	
	<i>C. freundii</i>	1	0	
	<i>E. aerogenes</i>	1	3	
	<i>E. cloacae</i>	7	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	2	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	0	
	NF-GNR	7	2	
	Sub total	21	9	
Total		28	13	

(胃腸障害)は来院せず転帰は不明であったが、他の2例は投与中に症状が消失した。

臨床検査値異常は Table 26 に示したように 132 例中 s-GPT の上昇 (28→50) と白血球数の減少 (6,300→2,400) が各 1 例認められ、いずれも CXM-AX 群であり、その発現率は CXM-AX 群 2.9% (2/69), CCL 群 0% (0/63) であったが、その発現率には両群間で有意の

差を認めなかった。

#### 7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案し 3 日目 (第 1 次判定) および 7 日目 (第 2 次判定) に主治医が判定した有用性に関する成績を Fig. 8, 9 に示したが、第 1 次、第 2 次ともその有用性に両群間で有意の差を認めなかった。

Table 22 Overall clinical efficacy by doctors

		Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total	Statistical analysis
The 1st assessment	CXM-AX	69 (58.0%)	44 (37.0%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)	119	Z = -2.158* (P=0.031) Excellent rate $\chi^2=4.159^*$ (P=0.041) CXM-AX < CCL Excellent + Moderate rate $\chi^2=0.079$ N.S.
	CCL	83 (71.6%)	29 (25.0%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	116	
The 2nd assessment	CXM-AX	72 (74.2%)	16 (16.5%)	6 (6.2%)	3 (3.1%)	97	Z = -0.645
	CCL	67 (77.0%)	17 (19.5%)	3 (3.4%)	0	87	N.S.

\* : P &lt; 0.05

Table 23 Recurrence evaluation by committee

		None	Unevaluable	Definite	Total	Statistical analysis
The 3rd assessment	CXM-AX	35 (87.5%)	5 (12.5%)	0	40	Z = -1.175
	CCL	29 (78.4%)	5 (13.5%)	3 (8.1%)	37	N.S.
The 4th assessment	CXM-AX	8 (57.1%)	1 (7.1%)	5 (35.7%)	14	Z = 0.890
	CCL	8 (66.7%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	12	N.S.

Table 24. Recurrence evaluation by doctors

		None	Possible (Unevaluable)	Definite	Total	Statistical analysis
The 3rd assessment	CXM-AX	35 (87.5%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)	40	Z = -0.873
	CCL	30 (81.1%)	3 (8.1%)	4 (10.8%)	37	N.S.

### III. 考 察

近年、注射用セフェム剤は、 $\beta$ -lactamase に対する安定性と抗菌スペクトルの拡大により、いわゆる第2世代、第3世代セフェム剤として著しい進歩をとげてきた。しかし、一般にこれら  $\beta$ -lactamase に安定な注射用セフェム剤は経口投与でほとんど吸収されず、経口投与可能なエステル型プロドラッグとしての臨床開発が行なわれている。CXM-AX は CXM のエステル型プロドラッグであり、 $\beta$ -lactamase 産生のグラム陰性菌が主役をなす今日の尿路感染症<sup>2)</sup>の治療薬としてその臨床効果が期待されている。

今回我々は、CXM-AX が経口剤であることから、軽症ないし中等症の多い急性単純性膀胱炎を対象疾患に本剤の有効性、安全性および有用性を客観的に評価することとした。対照薬は CXM-AX と同じ経口用セフェム剤の中で、急性単純性膀胱炎の主要な起炎菌である *E. coli* に対する抗菌力および体内動態が類似し、かつ現在常用されていることを基準に選定し、CCL が適切であると考えた。なお、投与量については健康人での cross over 法による CXM-AX および CCL の体内動態の成

績<sup>3)</sup>をもとに、両剤とも CCL の通常用量である 250 mg 1日3回投与を採用することにした。

#### (1) 背景因子について

総投与症例 330 例のうち、効果判定可能例は第1次判定 235 例、第2次判定 185 例であり、これらの症例における背景因子として先に述べたように、投与前の尿中細菌数、分離菌の MIC 分布に両群間に有意の偏りを認めた (P < 0.05 または、P < 0.01)。

尿中細菌数と臨床効果との間には、両薬剤群ともに菌数の多いものほど臨床効果が低下する傾向を認めることより、菌数別に層別化して小委員会および主治医判定における臨床効果を再検討したが、両薬剤群間に有意の差を認めなかった。さらに、三元分割表による対数線形モデルを用いて尿中細菌数、薬剤ならびに臨床効果の交互作用の有無について検討したが、小委員会および主治医による第1次、第2次判定のいずれの場合にも3因子交互作用は認めなかった。そこで、著効率および有効率について MANTEL-HAENSZEL 法による修正  $\chi^2$  検定による解析を行なったが、主治医による第1次判定での著効率以外には両群ともに差を認めないという修正前の検定

Table 25 Side Effects

Drug	Age (yrs.)	Symptom	Severity	Date of onset	Relation to the drug	Administration	Ratio of appearance	Statistical analysis
CXM-AX	57	Stomach discomfort	+	6	Possible	Continued	6/151 (4.0%)	$\chi^2=0.156$ N.S.
	28	Stomach discomfort	+	2	Probable	Discontinued		
	43	Nausea	+	1	Possible	Discontinued		
	48	Gastrointestinal disorders	+	1	Possible	Continued		
	48	Gastrointestinal disorders	+	1	Probable	Continued		
	36	Exacerbation of candidiasis vaginal	+	7	Probable	Discontinued		
CCL	58	Diarrhoea	+	6	Probable	Discontinued	4/158 (2.5%)	
	63	Diarrhoea	+	2	Possible	Discontinued		
	27	Gastrointestinal disorders	+	5	Definite	Discontinued		
	46	Pruritus	+	3	Definite	Discontinued		

Table 26 Abnormal laboratory findings

Item	CXM-AX	CCL	Statistical analysis
s-GPT ↑	1	0	—
WBC ↓	1	0	
Total (Ratio of appearance)	2/69 (2.9%)	0/63 (0%)	$\chi^2=0.420$ N.S.

結果と同様であった。

投与前分離菌の MIC 分布の偏りについては、少なくとも対照薬には不利に作用していないこと、ならびに急性単純性膀胱炎においては本試験を含めて MIC と臨床効果の間に必ずしも相関関係を認めないことより、解析上は特に考慮を払わなかった。

#### (2) 分離菌に対する MIC について

第1次判定採用例より分離された尿中細菌のうち、MIC の測定しえた 242 株に対する CXM および CCL の MIC<sub>90</sub> 値 (接種菌量 10<sup>8</sup> cells/ml) はともに 3.13 μg/ml であった。これをグラム陽性菌 (42 株) と陰性菌 (200 株) に分けて検討してみると、両薬剤の MIC<sub>90</sub> 値はいずれも 3.13 μg/ml と全く同じ値であった。また、急性単純性膀胱炎の起炎菌として大半を占める *E. coli* 177 株についてみると、CXM の MIC は 25 μg/ml 以下にすべて分布していたが、CCL では 50 μg/ml 以上の菌

株が 3 株認められた。しかし、MIC<sub>90</sub> 値は両薬剤ともに 3.13 μg/ml であった。β-lactamase 産生株 (64 株) に対する MIC<sub>90</sub> 値をみると、CXM は 6.25 μg/ml、CCL は 50 μg/ml であり、β-lactamase 産生菌については CXM のほうが優れる成績であった。*C. freundii* は本試験において 4 株分離されいづれも β-lactamase 産生株であり、それらの MIC は CXM では 6.25 μg/ml (3 株)、>100 μg/ml (1 株) であるのに対し CCL では 50 μg/ml (2 株)、>100 μg/ml (2 株) であった。なお、4 株とも CXM-AX 群でいづれも除菌された例であった。

#### (3) 臨床効果について

小委員会判定および主治医判定による有効率は、第1次判定ならびに第2次判定のいずれにおいても両薬剤群ともに 95% 以上と高く有意の差は認められなかった。しかし、主治医判定による第1次判定の著効率は小委員会のそれとは異なり、CCL 群 (71.6%) が CXM-AX 群

(58.0%) に比して有意に高かった。UTI 基準における総合臨床効果判定の評価項目である排尿痛に関しては、主治医による効果の判定において若干主観が入り込む余地があるところであるが、今回、細菌尿の陰性化と膿尿の正常化は認めるものの、排尿痛に対する効果が軽快であったため、小委員会判定にて有効であった症例のうち、主治医判定にて著効とされた例が5例あった。この5例全例が CCL 群に属していたことが両群間の著効率に有意差を生じた一因と考えられた。

第1次判定と第2次判定における臨床効果の推移については、他の薬剤の場合<sup>9)</sup>と同様に、第2次判定において有効率には差は認めないものの著効率では第1次判定に比して明らかに上昇していた (Table 15, 16, Fig. 7)。3日目と7日目ともに評価しえた症例における排尿痛、膿尿および細菌尿に対する効果の推移を両薬剤群において比較した場合、CXM-AX群では膿尿の正常化率が76%から86%と有意に上昇し ( $P < 0.05$ )、CCL群では排尿痛の消失率 (86→98%)、膿尿の正常化率 (80→93%) が有意に上昇していた ( $P < 0.05$ )。しかし、細菌尿の消失率は両群ともに3日目と7日目で差を認めない成績であった。一般に急性単純性膀胱炎における抗菌剤投与による細菌尿効果は極めて早期に発現することが知られており、今回用いた両薬剤においても細菌尿に対する効果は3日間以内に最大の反応に達しうると考えられた。坂ら<sup>9)</sup>は治療経過と再発よりみた急性単純性膀胱炎の投与期間に関する検討より7日間投与の有用性を報告しているが、今回の成績もある意味ではその有用性を裏付ける結果といえる。しかし、3日間投与において細菌尿効果が得られた症例における排尿痛ならびに膿尿に対する効果は追加4日間の投与をしなかった場合にも改善する可能性があり、急性単純性膀胱炎に対するセフェム剤の至適投与期間については、さらに検討する必要がある。

なお、第2次判定無効の2例は CXM-AX 群であったが、2例ともに *P. aeruginosa* 分離例であり、臨床経

過からしても単純性膀胱炎としては特異な症例であり、潜在的な尿路基礎疾患の存在が疑われる症例であった。

#### (4) 再発について

再発の判定については、UTI 薬効評価基準追加暫定案再発基準 (案)<sup>9)</sup>をもとに小委員会で作成した再発判定基準で行なうこととして試験を開始したが、その後小委員会基準と同一の判定基準が UTI 薬効評価基準第3版<sup>10)</sup>として採用された。したがって、今回の試験は再発判定基準決定後の最初の比較試験であり、両薬剤の比較という観点からだけでなく、本基準の妥当性という点についても検討した。

第3次判定可能例、すなわち、第2次判定が著効であり、かつプラセボを7日間服薬後に再発の検討(14日目)を行ないえた症例は77例 (CXM-AX群40例、CCL群37例)、プラセボ7日間服薬後さらに休薬ののち第4次判定(21日目頃)が行ないえた症例は26例 (CXM-AX群14例、CCL群12例)、第3次、第4次ともに検討しえた症例は14例 (CXM-AX群7例、CCL群7例)であった。

14日目における他の薬剤の再発率 (再発ありの症例数/検討症例数) を UTI 基準にて再評価した成績<sup>11)</sup>によると、Enoxacin (ENX) 2% (1/45)、Ofloxacin (OFLX) 0% (0/55)、Pipemidic acid (PPA) 4% (3/78)、Nalidixic acid (NA) 8% (1/12)、Lenampicillin (LAPC) 0% (0/28)、Bacampicillin (BAPC) 10% (3/30) と報告されており、今回の両薬剤の再発率は CXM-AX 0% (0/40)、CCL 8.1% (3/37) であり、従来の薬剤と同様の成績であった。第3次判定の主治医判定および第4次判定にても、両薬剤間に差を認めなかったことより、以下の検討は両薬剤をまとめて行なうこととした。

再発判定基準を細菌尿、膿尿の程度別に補足して検討した成績を Table 27, 28 に示したが、第3次判定の77例全体では、再発なし83.1%、再発あり3.9%、判定保留13.0%であり、判定保留率がやや多い結果であった。主治医判定との相関性を検討した結果を Table 29

Table 27 Evaluation of recurrence at the 3rd assessment

Bacteriuria	Pyuria		
	0~4 cells/hpf	5~9 cells/hpf	≥10 cells/hpf
<10 <sup>3</sup> cells/ml	57	3	2
10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup> cells/ml	3	1	
10 <sup>4</sup> ~<10 <sup>5</sup> cells/ml	5	1	
≥10 <sup>5</sup> cells/ml	1	1	3

None
  Unevaluable
  Definite

Table 28 Evaluation of recurrence at the 4th assessment

Pyuria Bacteriuria	Doctors' evaluation		
	0-4 cells/hpf	5-9 cells/hpf	≥10 cells/hpf
<10 <sup>3</sup> cells/ml	12	2	3
10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup> cells/ml	2		
10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup> cells/ml			3
≥10 <sup>5</sup> cells/ml	1		3

None
  Unevaluable
  Definite

に示したが、不一致例は5例(6.5%)に過ぎず、全体として両者はよく一致していた。不一致例の5例についてみると、主治医判定で再発なし、UTI基準で判定保留となったものが2例あるが、1例は治療前と同じ血清型の *E. coli* (06:H-) を 10<sup>4</sup> cells/ml、1例は *S. epidermidis* を 10<sup>4</sup> cells/ml 認めた症例であり判定保留が妥当と考えられる。主治医判定で判定保留、UTI基準で再発なしとなった症例は、軽度の排尿痛が再出現したため主治医が判定を保留した例であった。一方、主治医判定で再発あり、UTI基準で判定保留となった2例のうち、膿

尿が 0-4 コ/hpf であった症例 (No. 7-1) は、第4次判定も可能であった例であり、第4次判定の時点では細菌尿 <10<sup>4</sup> cells/ml、膿尿 5-9 コ/hpf となっており明らかな再発例とはいえない症例であった (Table 30)。他の1例は細菌尿 10<sup>4</sup>-<10<sup>5</sup> cells/ml、膿尿 5-9 コ/hpf の症例であったが、同様に細菌尿 ≥10<sup>5</sup> cells/ml、膿尿 5-9 コ/hpf で主治医判定、UTI基準ともに判定保留となった症例が1例あった。

仮に、UTI基準での判定保留の各群に grade をつけるとするならば、細菌尿 ≥10<sup>4</sup> cells/ml、膿尿 5-9 コ/

Table 29 Relationship between committee's judgement and doctors' evaluation at the 3rd assessment

Committee's judgement		Doctors' evaluation											
		None				Possible (Unevaluable)				Definite			
		Pyuria	0-4	5-9	≥10	Pyuria	0-4	5-9	≥10	Pyuria	0-4	5-9	≥10
None	Bacteriuria	<10 <sup>3</sup>	56	3		<10 <sup>3</sup>	1			<10 <sup>3</sup>			
		10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>	3	1		10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>				10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>			
		10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>				10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>				10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>			
		≥10 <sup>5</sup>				≥10 <sup>5</sup>				≥10 <sup>5</sup>			
Unevaluable	Bacteriuria	<10 <sup>3</sup>				<10 <sup>3</sup>		2		<10 <sup>3</sup>			
		10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>				10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>				10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>			
		10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>	2			10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>	2			10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>	1	1	
		≥10 <sup>5</sup>				≥10 <sup>5</sup>	1	1		≥10 <sup>5</sup>			
Definite	Bacteriuria	<10 <sup>3</sup>				<10 <sup>3</sup>				<10 <sup>3</sup>			
		10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>				10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>				10 <sup>3</sup> -<10 <sup>4</sup>			
		10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>				10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>				10 <sup>4</sup> -<10 <sup>5</sup>			
		≥10 <sup>5</sup>				≥10 <sup>5</sup>				≥10 <sup>5</sup>			3

None
  Unevaluable
  Definite

Table 30 Recurrence in the patients evaluated for both assessments

Bacteriuria		Pyuria		
		0-4 cells/hpf	5-9 cells/hpf	≥10 cells/hpf
The 3rd assessment	<10 <sup>3</sup> cells/ml	11-2, 11-4, 16-4, 31-1 50-3, 50-4, 51-1, 51-3 52-2, 62-1, 62-3	63-1	
	10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup> cells/ml	42-1		
	10 <sup>4</sup> ~<10 <sup>5</sup> cells/ml	7-1		
	≥10 <sup>5</sup> cells/ml			
The 4th assessment	<10 <sup>3</sup> cells/ml	11-2, 11-4, 31-1 50-3, 50-4, 51-1 51-3, 52-2	7-1, 63-1	16-4
	10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup> cells/ml			
	10 <sup>4</sup> ~<10 <sup>5</sup> cells/ml			42-1
	≥10 <sup>5</sup> cells/ml			62-1, 62-3

None
  Unevaluable
  Definite
 Case No.

hpf の群が他の群に比して再発の可能性が高い群と考えられる。今回のこの群の2例は、ともに治療前（単独感染）と同じ血清型の *E. coli* を含む複数菌分離例（*E. coli* (02: HI), *S. epidermidis*, YLO: 10<sup>4</sup> cells/ml, *E. coli* (02: H-), *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *S. aureus*: 10<sup>5</sup> cells/ml) であった。分離菌の菌種、組み合わせからみて、基礎疾患のない症例からの分離菌としては問題が残るかもしれないが、臨床的には再発の可能性が高い症例といえる。

再発判定基準は、完全な治療状態では再発（再燃）に向かう potency をも十分に抑制しようという観点からみた抗菌剤の治療能力の比較を目的としたものであり、荒川ら<sup>11)</sup>も述べているように、その判定基準は「再発そのものというより再発に向かう potency を有するものを pick up するという性格のもの」である。したがって判定保留例中細菌尿 ≥10<sup>4</sup> cells/ml、膿尿 5-9 コ/hpf の群の扱いについては今後とも症例を重ねて検討する必要がある。

あろう。しかし、一般的にはこの群の症例は比較的小さいことが予想される。事実、第4次判定の26例にはこの群の症例は認めず（Table 28）、現時点での再発判定基準としては妥当な基準と考えられる。

また、第3次と第4次判定ともに可能であった14例の第3次から第4次への推移を Table 30 に示したが、第4次判定で再発ありの3例は、第3次判定では3例ともに再発なしの症例であった。このような症例は、従来より再感染による再発ではないかと考えられてきたが、この3例の第4次判定での分離菌はすべて *E. coli* であり、しかも血清型別が検討されなかった1例を除いた2例は、治療前と同一血清型の *E. coli* による再燃の可能性が高い症例であった。これらの症例における潜在的な機能的な基礎疾患の有無、再燃のメカニズムなど今後さらに検討の余地がある。なお、今回の試験にて分離された *E. coli* の血清型別を含む各種性状については、国立予防衛生研究所細菌第1部（坂崎利一、田村和清先

生)において検討済みであり、その詳細については別報にて報告する予定である。

#### (5) 副作用

CXM-AX の副作用は open trial の全国集計で2,416例中76例(3.1%)にみられ、そのうち63例(2.6%)が消化器症状であったと報告されている<sup>2)</sup>。本試験では、151例中胃部不快感2例、胃腸障害2例、悪心1例、膈カンジダ症増悪1例で発現率4.0%であり、全国集計とはほぼ一致していた。CCLの本試験での副作用は、158例中4例(2.5%)に認められたが従来との報告とはほぼ同等の発現率および内訳であった<sup>18,19)</sup>。

また、臨床検査値異常はCXM-AX群にs-GPTの上昇(28→50)と白血球の減少(6,300→2,400)が各1例認められたが、いずれも軽度の変動であった。

以上の成績より、CXM-AXは急性単純性膀胱炎に対して有効性および安全性の高い有用な薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 第26回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅢ。Cefuroxime，東京，1978
- 第33回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウムⅠ。Cefuroxime axetil (SN407)，大阪，1985
- UTI研究会(代表 大越正秋)：UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- UTI研究会(代表 大越正秋)：UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第3版)補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 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(1968年制定，1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- UTI研究会(代表 大越正秋)：UTI(尿路感染症)薬効評価基準追加暫定案，1982
- 大森弘之，他(56施設)：複雑性尿路感染症に対するAztreonamとCefoperozoneの比較検討。Jap. J. Antibiotics 39: 24~55, 1986
- 公文裕巳，岸 幹雄，横田律子，大森弘之：泌尿器科領域におけるCefuroxime axetil (CXM-AX)の基礎的検討。Chemotherapy 34(S-5): 392~403, 1986
- 坂 義人，他：治療経過と再発よりみた急性単純性膀胱炎の投薬期間についての考察—Nalidixic acidによる検討—。Chemotherapy 30: 414~424, 1982
- UTI研究会(代表 大越正秋)：UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 荒川創一，他：急性単純性膀胱炎と再発—化学療法後の再発判定基準について—。泌尿器科紀要 32(5): 697~711, 1986
- 石神襄次，他(16施設)：急性単純性膀胱炎を対象としたCefaclorの臨床評価—二重盲検法によるCephalexinとの比較試験—。Chemotherapy 29: 250~266, 1981
- ケフラルル添付文書。塩野義製薬株式会社

A COMPARATIVE STUDY ON CEFUROXIME AXETIL  
AND CEFACLOR IN THE TREATMENT OF  
ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University Medical School

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University School of Medicine

TADAO NIJIMA and HIROICHI KISHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen University School of Medicine

YOSHIHITO BAN

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

JOJI ISHIGAMI and SADA O KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYOSHI TANAKA

Department of Urology, Kawasaki Medical School

HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETOH

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University



KINACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

SHOGO KUWAHARA

Toho University

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

To evaluate objectively the efficacy, safety and usefulness of cefuroxime axetil (CXM-AX), a new oral cephalosporin, in the treatment of acute uncomplicated cystitis, a comparative double blind trial was performed using cefaclor (CCL) as the control drug. In both groups, the drug was administered after meals for seven days in the dose of 250 mg tid. and clinical efficacy was assessed on the 3rd day (the 1st assessment) and 7th day (the 2nd assessment) of dosing. Further, in the patients who showed excellent response at the 2nd assessment, recurrence was examined on the 14th day (the 3rd assessment) and on around the 21st day (the 4th assessment) following the subsequent 7-day placebo treatment.

1. A total of 330 patients (CXM-AX : 166, CCL : 164) were treated, among whom clinical efficacy was evaluable in 235 patients (CXM-AX : 119, CCL : 116) at the 1st assessment, and in 185 patients (CXM-AX : 98, CCL : 87) at the 2nd assessment.

2. In the evaluation of overall clinical efficacy by the committee, the efficacy rates ('excellent' and 'good') in CXM-AX group and CCL group were 95.8% and 97.4%, respectively at the 1st assessment and 98.0% and 100%, respectively at the 2nd assessment. The figures were very high in both groups and there was no statistically significant difference between the two groups. In the 1st and 2nd assessments on effects of drugs on pain on micturition, pyuria and bacteriuria and on bacteriological response, no significant difference was observed between the two treatments.

3. In the 1st and 2nd assessments on clinical efficacy by doctors in charge, the efficacy rates of 95% or higher were achieved in both groups, with no significant difference between the two drugs. However, the rate of 'excellent' cases in CCL group (71.6%) was significantly higher than that in CXM-AX group (58.0%) in the 1st assessment ( $P < 0.05$ ).

4. Recurrence was examined in 77 cases (CXM-AX : 40, CCL : 37) at the 3rd assessment, and in 26 cases (CXM-AX : 14, CCL : 12) at the 4th assessment. In either of the assessments, there was no significant difference in recurrence rates between these groups.

5. Side effects were observed in 6 cases (4.0%) in CXM-AX group, and in 4 cases (2.5%) in CCL group. Abnormal laboratory findings were noted in 2 cases (2.9%) in CXM-AX group. The difference between the two groups was not statistically significant.

6. In the usefulness evaluated by doctors in charge at the 1st and 2nd assessments, no significant difference was observed between the two treatments.