

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

河田 幸道・蟹本 雄右

福井医科大学泌尿器科学教室

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

北川 龍一

順天堂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

阿曾 佳郎

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

西浦 常雄・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

多田 茂

三重大学医学部泌尿器科学教室

久住 治男

金沢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

渡辺 洪

京都府立医科大学泌尿器科学教室

宮崎 重

大阪医科大学泌尿器科学教室

水谷 修太郎

大阪労災病院泌尿器科

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・公文 裕巳

岡山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 浄 一・松 本 哲 朗
九州大学医学部泌尿器科学教室

真 崎 善 二 郎
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細菌気性菌実験施設

佐 久 間 昭
東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学教室

(昭和61年10月15日受付)

新しく開発された monobactam 系抗生物質 Carumonam (CRMN) 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、グラム陰性桿菌 (GNR) 感染症を対象に、Cefoperazone (CPZ) を対照薬とした二重盲検法による群間比較検討を行なった。

CRMN, CPZ ともに1回1gを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。なお、両群の背景因子には有意差を認めなかった。

総合有効率は CRMN 投与群の113例では70.8%であり、CPZ 投与群の100例中61.0%との間に有意差を認めなかったが、UTI疾患病態群ごとの比較では、第1群における CRMN の効果が高い傾向を示した。また細菌尿に対する効果では、CRMN 投与群における菌交代の頻度が有意に高かったが、その多くは単なる菌交代であり、菌交代症として問題になる症例の頻度は両群ほぼ同率であった。

細菌消失率は CRMN 投与群で175株中90.3%と、CPZ 投与群の151株中80.1%より有意に高かった。菌種別では *E. cloacae* の消失率で CRMN 投与群100%、CPZ 投与群57.1%と42.9%の差、*S. marcescens* の消失率で CRMN 投与群100%、CPZ 投与群60%と40.0%の差が認められ、後者での差は有意であった。

副作用は CRMN 投与群に2例(1.1%)、CPZ 投与群に1例(0.5%)認められた。臨床検査では CRMN 投与群における GOT, GPT の異常値発現頻度が有意に低率であったが、概括安全度では両群間に差は認めなかった。

これらの成績から、CRMN は GNR による複雑性尿路感染症の治療に際して有用な薬剤であると考えられた。

注した。したがって1日投与量は両剤ともに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CPZの一般的投与量が1日2gであること、またCRMNについては、一般臨床試験では複雑性尿路感染症に対して1日2g投与が最も多く用いられ、その場合のGNRに対する細菌学的効果も86%と、1日1g投与例における78%より優れていたことなどによる。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、不適格例、中止例、脱落例、逸脱例などの不完全例については臨床効果の判定は行わないこととした。

これらの不完全例の判定、および完全例における臨床効果の判定は、研究代表者、幹事(大森弘之、熊澤浄一)、薬効判定委員(坂義人、公文裕巳、松本哲朗)、コントローラーおよび細菌学的検討担当者(上野一恵)の8名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、菌数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⁷⁾に従い、CRMN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ともに陽性の株を β -lactamase high producer, nitrocefin diskには陽性を呈するがacidometry diskには陰性の株を β -lactamase low producer, 両diskともに陰性の株を β -lactamase non-producerと判定した。

6) 安全性の検討

自他覚的副作用および臨床検査値に及ぼす影響は、不完全例を含めて可能なかぎり検討を行なうこととした。自他覚的随伴症状(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「明らかに関係あり」か

ら「関係なし」に至る5段階に判定した。

また、臨床検査の主要項目について検討がなされた症例については、治療担当医が自他覚的副作用および臨床検査値の推移から、使用薬剤の安全性を総合的に、安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題がある、の4段階に判定した。

7) 有用性

治療効果と概括安全度の評価が可能であった症例については、治療担当医が両者を勘案し、従来の薬剤とも比較した上で使用薬剤の有用性を判定した。有用性の判定は、一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10cmのアナログスケール(visual analog scale)上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

8) 開鍵

臨床検討期間終了後すべてのケースカードを回収し、記載事項を確認した上で、効果判定委員会において不完全例の判定を行ない、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コードを開封した。

9) 統計的解析

開鍵後の資料の解析はコントローラーの責任のもと武田薬品で行なったが、検定にはデータの質に応じてYATESの修正を用いた χ^2 検定、FISHERの直接確率計算、MANN-WHITNEYのU検定、WILCOXONの1標本検定などを用いた。この場合、有意水準を両側5%としたが、図表中には水準1%の場合に**印、5%の場合に*印で示し、また参考のため10%の場合には Δ 印で示した。10%で有意でない場合にはN.S.と示した。これらの有意水準は“検定あたり”の値である。

II. 成績

1. 血中および尿中濃度

CRMNおよびCPZのそれぞれ1gを、1時間かけて点滴静注した後の血中濃度を、クロスオーバー法により比較した成績をFig.2に示した。

CRMNの血中濃度は1時間後(点滴終了時)に平均57.0 μ g/mlと最も高く、以後漸減して8時間後には平均1.6 μ g/mlとなり、血中半減期は平均1.4時間であった。これに対しCPZの血中濃度は、やはり1時間後が最も高く、その平均は66.7 μ g/ml、8時間後の濃度は平均4.5 μ g/mlと、いずれもCRMNのそれより若干高く、また血中半減期も平均1.8時間とCRMNよりやや持続的であった。

尿中濃度はFig.3に示したが、CRMNの場合、尿中

Fig. 2 Serum concentration of CRMN and CPZ after i.v. instillation of 1 g dose (cross over, mean \pm S. D., n=4)

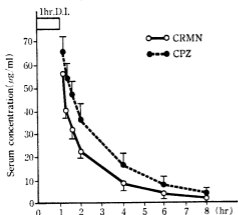
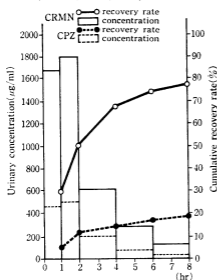


Fig. 3 Urinary excretion of CRMN and CPZ after i.v. instillation of 1 g dose (cross over, mean \pm S. D., n=4)



濃度のピークは1～2時間にあり、平均1,825 μ g/mlと高値を示し、8時間までの尿中回収率は平均76.4%であった。一方、CPZの最高尿中濃度も1～2時間に認められたが、平均512 μ g/mlとCRMNに比べ著明に低く、8時間までの尿中回収率も平均18.8%と低率であった。

2. 臨床成績

1) 供用薬剤の含量

臨床検討開始前の含量試験成績では、各薬剤の表示力値に対しCRMNは95.3～100.1% (平均97.6%)、CPZは93.9～106.3% (平均99.4%)であり、また臨床検討終了後の含量試験成績では、CRMNが99.9～104.3% (平均100.6%)、CPZが99.8～104.3% (平均102.5%)と、いずれも基準に合致したものであることが確認された。

2) 検討症例数

本検討に関して参加の同意が得られ、薬剤の投与が行われた症例は、Table 1のように全体で366例 (CRMN群184例、CPZ群182例)あったが、このうち臨床効果については、不完全例153例を除くCRMN投与群の113例、CPZ投与群の100例について検討が行われた。また安全性に関しては臨床検査の欠測項目の多い症例など13例を除外して、CRMN投与群の178例、CPZ投与群の175例について検討が可能であった。さらに有用性については、臨床効果と安全性の評価が可能ない症例を対象としたが、CRMN投与群では副作用のため投薬が中止された2例についても評価可能であったため、この2例を加えたCRMN投与群の112例、CPZ投与群の97例について検討した。

臨床効果および安全性の判定からの除外理由はTable 2に示したが、臨床効果判定からの除外理由としてはGPCの検出が最も多く、次いで培養陰性が多かった。また安全性判定からの除外例としては、臨床検査の実施日がずれた症例、および主要臨床検査項目の欠測例が多かった。

Table 1 Patients studied

Evaluation	Classification	CRMN	CPZ	χ^2 test
		184 patients	182 patients	
Efficacy	Included	113	100	N.S.
	Excluded	71	82	
Safety	Included	178	175	N.S.
	Excluded	6	7	
Clinical value	Included	112	97	N.S.
	Excluded	72	85	

Table 2 Reason for exclusion

Evaluation	Reason	CRMN	CPZ
Efficacy	Pyuria less than 5 cells/hpf	4	1
	Negative urine culture	11	9
	Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml	2	4
	Yeast or <i>Candida</i> infection	8	12
	GPC infection	35	48
	Insufficient duration of treatment	4	2
	Insufficient examination of pyuria and/or bacteriuria	9	9
	Concomitant use of antibiotics	1	—
	Others	2	2
	Total	71	82
Safety	Insufficient duration of treatment	1	1
	Concomitant use of antibiotics	1	—
	Insufficient laboratory tests	4	6
	Total	6	7

Table 3 Organisms isolated from urine

Isolated organisms	CRMN	CPZ	x ² test
	No. of strains (%)	No. of strains (%)	
<i>E. coli</i>	25 (14.3)	20 (13.2)	N.S.
<i>C. freundii</i>	2 (1.1)	1 (0.7)	
<i>K. pneumoniae</i>	16 (9.1)	14 (9.3)	
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (2.3)	5 (3.3)	
<i>E. cloacae</i>	13 (7.4)	7 (4.6)	
<i>Enterobacter</i> spp.	4 (2.3)	4 (2.6)	
<i>S. marcescens</i>	21 (12.0)	20 (13.2)	
<i>Serratia</i> spp.	5 (2.9)	7 (4.6)	
<i>P. mirabilis</i>	1 (0.6)	5 (3.3)	
<i>P. vulgaris</i>	2 (1.1)	2 (1.3)	
<i>P. rettgeri</i>	2 (1.1)	3 (2.0)	
<i>Providencia</i> spp.	2 (1.1)	0 (0)	
<i>M. morgani</i>	4 (2.3)	1 (0.7)	
<i>P. aeruginosa</i>	34 (19.4)	25 (16.6)	
<i>Pseudomonas</i> spp.	9 (5.1)	5 (3.3)	
<i>X. maltophilia</i>	3 (1.7)	4 (2.6)	
<i>Flavobacterium</i> spp.	5 (2.9)	3 (2.0)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (1.7)	7 (4.6)	
<i>A. xylooxidans</i>	2 (1.1)	3 (2.0)	
<i>Alcaligenes</i> spp.	4 (2.3)	7 (4.6)	
NF-GNR ¹⁾	10 (5.7)	4 (2.6)	
Other GNR	4 (2.3)	4 (2.6)	
Total	175 (100)	151 (100)	

¹⁾ NF-GNR : Glucose non-fermenting gram-negative rods.

Fig. 4 Background characteristics

Item	Category	No. of patients		(%)				χ^2 test	
		CRMN	CPZ	20	40	60	80		
Sex	Male	94	77					N. S.	
	Female	19	23						
Age (years)	~ 29	1	3					N. S. ^{a)}	
	30 ~ 39	5	7						
	40 ~ 49	10	2						
	50 ~ 59	18	18						
	60 ~ 69	27	28						
	70 ~ 79	84	87						
	80 ~ 89	17	9						
	90 ~	1	1						
Type of infection (UTI grouping)	Monomicrobial infection	group 1	26	19					N. S.
		group 2	8	13					
		group 3	13	13					
		group 4	20	14					
	Polymicrobial infection	group 5	16	18					
		group 6	30	28					
Grade of pyuria	±	8	4					N. S. ^{a)}	
	+	17	28						
	++	31	28						
	+++	57	40						
β - Lactamase producing organism	Non-producer	47 ^{b)}	40 ^{b)}					N. S.	
	Low producer	85	81						
	High producer	23	15						
Symptoms	with	56	45					N. S.	
	without	57	55						

○—○ CRMN ●—● CPZ

a) : U test
b) : No. of strains

3) 背景因子

臨床効果判定を行なった CRMN 投与群の 113 例、CPZ 投与群の 100 例について、各種の背景因子を比較した成績を一括して Fig. 4 に示したが、いずれの項目に関しても有意差を認めなかった。また尿中細菌は Table 3 のように、CRMN 投与群から 175 株、CPZ 投与群から 151 株が分離されたが、菌種としては両群ともに *P. aeruginosa* が最も多く、次いで *E. coli*、*S. marcescens* の順となっており、菌種の分布に関して両群間に有意差を認めなかった。

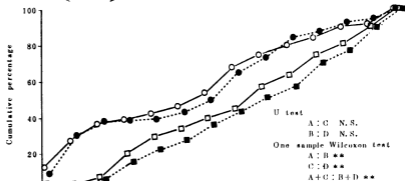
原因菌に対する両剤の MIC は、CRMN 投与群から分離された 175 株中 155 株 (88.6%)、CPZ 投与群から分離された 151 株中 136 株 (90.1%)、計 291 株に

ついて測定可能であったが、Fig. 5 のように CRMN 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 CRMN と CPZ の MIC を比較した場合には、CRMN 投与群、CPZ 投与群のいずれにおいても、CRMN の MIC が有意に優れていた。

これら以外にも、体重、基礎疾患の種類、前投薬の有無、腎機能などについて比較したが、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可能性は充分と考えられた。

4) 尿中分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され、

Fig.5 Sensitivity distribution of isolates (10^6 cells/ml)
(GNR)

Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
CRMN	CRMN ○ (A)	19 (12)	28 (27)	14 (36)	4 (39)	5 (42)	6 (46)	11 (58)	22 (67)	11 (74)	8 (79)	7 (84)	9 (90)	2 (91)	14 (100)	155
	CPZ □ (B)	4 (3)	0 (3)	6 (6)	21 (20)	14 (29)	7 (34)	9 (39)	7 (44)	20 (57)	10 (68)	17 (74)	10 (81)	14 (92)	16 (94)	
CPZ	CRMN ● (C)	12 (9)	29 (30)	10 (36)	1 (38)	1 (39)	5 (48)	9 (49)	21 (65)	11 (73)	15 (84)	4 (87)	7 (92)	3 (94)	8 (98)	136
	CPZ ■ (D)	1 (1)	0 (1)	7 (6)	13 (15)	9 (22)	7 (27)	12 (36)	9 (48)	11 (51)	8 (57)	18 (70)	9 (76)	18 (90)	14 (98)	

(): Cumulative percentage

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

	CRMN				CPZ			
	High producer (87)	Low producer (166)	Non-producer (38)	Total (291)	High producer (87)	Low producer (166)	Non-producer (38)	Total (291)
Range	≤ 0.025 ->100	≤ 0.025 ->100	≤ 0.025 ->100	≤ 0.025 ->100	0.1->100	≤ 0.025 ->100	≤ 0.025 ->100	≤ 0.025 ->100
MIC ₅₀	1.56	3.13	0.1	1.56	25	6.25	0.78	6.25
MIC ₂₅	50	12.5	12.5	12.5	100	50	25	100
MIC ₉₀	>100	50	>100	50	>100	100	25	100
Mode	0.05	0.05	≤ 0.025	0.05	100	6.25	25	100

(): No. of strains.

MIC の測定が行われた GNR 291 株に対する CRMN と CPZ の MIC を比較すると、Table 4 のように CRMN の MIC は CPZ のそれより明らかに優れており、全体としては 2 管程度の差が認められた。これを菌種ごとに比較した場合、いずれの菌種に対しても CRMN の MIC が優れていたが、とくに *S. marcescens* に対しては CRMN の MIC が CPZ のそれより著明に優れていた。

また β -lactamase 産生能との関係を検討すると、CRMN の MIC は β -lactamase 産生能の程度にはあまり影響されずば一定であるのに対し、CPZ の MIC は β -lactamase non-producer に対して最も優れ、low producer, high producer に対しては次第に高くなる傾

向を示していた。

さらに β -lactamase 産生能の程度ごとに両剤の MIC を比較すると、いずれにおいても CRMN の MIC が CPZ のそれより優れていたが、その相違は β -lactamase high producer に対して最も著しく、CRMN の MIC が CPZ のそれより平均 3 管程度優れていた。

菌種ごとの β -lactamase 産生能は Fig. 6 に示したが、全体としては GNR 291 株中、high producer が 87 株 (29.9%)、low producer が 166 株 (57.0%) であり、non-producer は 38 株 (13.1%) に過ぎなかった。

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は、

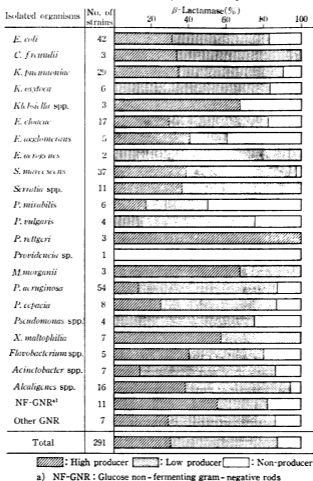
Fig. 6 Bacterial species and β -lactamase producibility

Table 5 のように CRMN 投与群の 113 例では著効 24 例 (21.2%), 有効 56 例 (49.6%) であり, 著効を含めた有効率 (以下有効率) は 70.8%, CPZ 投与群 100 例では著効 23 例 (23.0%), 有効 38 例 (38.0%), 有効率 61.0% となり, 両群間に有意差はみられなかった。しかし, 有効率の両群の差 (CRMN-CPZ) は 9.8% で, 95% 信頼区間を求めると $-3.9\% \sim 23.5\%$ となった。

これを UTI 疾患病態群毎に比較すると, カテーテル留置の単独感染例である第 1 群において, CRMN 投与群の有効率が 57.7% と, CPZ 投与群の 26.3% に比べ高い傾向を示したが, 他の 5 群では有意差を認めず, また単独感染例全体, 複数菌感染例全体として比較した場合にも有意差は認められなかった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果との関係は Table 6 に示したが, 膿尿

に対する効果は CRMN 投与群の方がやや高く, 「改善」以上の率では CRMN 投与群 57.6%, CPZ 投与群 43.0% と 14.5% の差を示したが, 細菌尿に対する効果は両群間に差を認めなかった。しかし菌交代例のみをとりあげた場合, その頻度は CRMN 投与群が 32.7% で, CPZ 投与群の 16.0% に比べ有意に高かった ($P < 0.05$)。

ii. 治療担当医判定の臨床効果

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果は, Table 7 のように両群間に有意差を認めず, 両群の有効率はいずれも UTI 薬効評価基準により判定した有効率とほぼ同等で, 両群の差は 10.0% (95% 信頼区間は $-3.8\% \sim 23.8\%$) であった。

iii. 症状に対する効果

自覚症状を呈した症例は CRMN 投与群に 56 例 (49.6%), CPZ 投与群に 45 例 (45.0%) 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は,

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	U test
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	CRMN	26 (23.0)	2	13	11	15/26 (57.7)	△
		CPZ	19 (19.0)	2	3	14	5/19 (26.3)	
	2nd group (Post prostatectomy)	CRMN	8 (7.1)	0	6	2	6/8 (75.0)	N.S.
		CPZ	13 (13.0)	0	8	5	8/13 (61.5)	
	3rd group (Upper UTI)	CRMN	13 (11.5)	5	4	4	9/13 (69.2)	N.S.
		CPZ	13 (13.0)	6	5	2	11/13 (84.6)	
4th group (Lower UTI)	CRMN	20 (17.7)	10	8	2	18/20 (90.0)	N.S.	
	CPZ	14 (14.0)	8	4	2	12/14 (85.7)		
Sub total		CRMN	67 (59.3)	17	31	19	48/67 (71.6)	N.S.
		CPZ	59 (59.0)	16	20	23	36/59 (61.0)	
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	CRMN	16 (14.2)	1	8	7	9/16 (56.3)	N.S.
		CPZ	18 (18.0)	2	8	8	10/18 (55.6)	
	6th group (Catheter not indwelling)	CRMN	30 (26.5)	6	17	7	23/30 (76.7)	N.S.
		CPZ	23 (23.0)	5	10	8	15/23 (65.2)	
Sub total		CRMN	46 (40.7)	7	25	14	32/46 (69.6)	N.S.
		CPZ	41 (41.0)	7	18	16	25/41 (61.0)	
Total		CRMN	113 (100)	24	56	33	80/113(70.8)	N.S.
		CPZ	100 (100)	23	38	39	61/100(61.0)	

Table 6 Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
	Treatment group					
Eliminated	CRMN	24	18	17	59 (52.2)	
	CPZ	23	9	22	54 (54.0)	
Decreased	CRMN	2			0 (0.0)	
	CPZ				2 (2.0)	
Replaced	CRMN	10	11	16	37 (32.7)	
	CPZ	1	4	11	16 (16.0)	
Unchanged	CRMN	2		15	17 (15.0)	
	CPZ	1	3	24	28 (28.0)	
Effect on pyuria (%)	CRMN	36 (31.9)	29 (25.7)	48 (42.5)	113	
	CPZ	27 (27.0)	16 (16.0)	57 (57.0)	100	
Excellent	CRMN	24 (21.2)				
	CPZ	23 (23.0)				
Moderate	CRMN	56 (49.6)				
	CPZ	38 (38.0)				
Poor	CRMN	33 (29.2)				
	CPZ	39 (39.0)				

U test
Effect on bacteriuria : N.S.
Effect on pyuria : △

Table 7 Clinical assessment by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)	U test
CRMN	113	30	48	15	20	78/113 (69.0)	N.S.
CPZ	100	27	32	14	27	59/100 (59.0)	

Table 8 Effect on subjective symptoms

Symptoms	Treatment group	No. of patients	Resolved (%)	Improved (cum.%)	Unchanged	U test
Fever	CRMN	32	25 (78)	3 (88)	4	N.S.
	CPZ	26	19 (73)	2 (81)	5	
Urinary frequency	CRMN	28	8 (29)	7 (54)	13	N.S.
	CPZ	24	4 (17)	9 (54)	11	
Pain on urination	CRMN	18	16 (89)	1 (94)	1	N.S.
	CPZ	17	13 (76)	3 (94)	1	

発現頻度の高い発熱、頻尿、排尿痛について検討した。しかし Table 8 のように、いずれの症状に対する効果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 Table 9 のように、CRMN 投与群から分離された 175 株中 158 株 (90.3%)、CPZ 投与群から分離された 151 株中 121 株 (80.1%) が消失し、CRMN 投与群における細菌消失率が有意に高かった。これを菌種別にみると、*S. marcescens* の消失率が CRMN 投与群において有意に高く、また *E. cloacae* の消失率も CRMN 投与群でかなり高かった。

β -Lactamase 産生能と細菌学的効果との関係は Table 10 に示したが、 β -lactamase 産生能の程度ごとに両群の細菌消失率を比較した場合、いずれにおいても有意差はみられなかった。

MIC と細菌学的効果との関係は Table 11 に示した。CRMN 投与群では MIC > 100 μ g/ml で細菌消失率が若干低下し、CPZ 投与群では MIC \geq 100 μ g/ml で若干低下するもの、両群ともに MIC と細菌学的効果との関係は必ずしも明確ではなかった。

v. 投与後出現細菌

薬剤投与後の尿中に新たに出現した細菌は、Table 12

のように CRMN 投与群では 56 例 (49.6%) から 92 株、CPZ 投与群では 31 例 (31.0%) から 47 株が分離され、投与後出現細菌を認めた症例の頻度は CRMN 投与群において有意に高かった。

出現菌種の内訳では、CRMN 投与群における GPC の頻度が有意に高く、とくに *E. faecalis*、*S. aureus* の頻度の高い点が目立っていた。しかし GNR および真菌の出現頻度は低率であった。

vi. 安全性

自覚的副作用は、他の抗生剤を併用したために除外となった 1 例を除き、CRMN 投与群の 183 例、CPZ 投与群の 182 例について検討がなされた。副作用の内訳は Table 13 に示したように CRMN 投与群では 2 例 (1.1%) に発疹が認められ、CPZ 投与群では 1 例 (0.5%) に軟便と発疹が認められた。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常変動は Table 14 のように、CRMN 群では 10 例 (5.6%) に 17 件、CPZ 投与群では 15 例 (8.6%) に 32 件認められた。各検査項目ごとに両群の異常値発現頻度を比較した場合、S-GOT および S-GPT の異常値発現頻度が CPZ 投与群において有意に高かった。検査値異常の実数値およびその経過は Table 15 に示したように、いずれも軽度

Table 9 Bacteriological response

Isolated organisms	CRMN			CPZ			FISHER'S exact probability test
	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	
<i>E. coli</i>	25	25 (100.0)		20	20 (100.0)		N.S.
<i>C. freundii</i>	2	2 (100.0)		1	1 (100.0)		N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	16	13 (81.3)	3	14	13 (92.9)	1	N.S.
<i>Klebsiella</i> spp.	4	4 (100.0)		5	5 (100.0)		N.S.
<i>E. cloacae</i>	13	13 (100.0)		7	4 (57.1)	3	Δ
<i>Enterobacter</i> spp.	4	4 (100.0)		4	4 (100.0)		N.S.
<i>S. marcescens</i>	21	21 (100.0)		20	12 (60.0)	8	••
<i>Serratia</i> spp.	5	5 (100.0)		7	7 (100.0)		N.S.
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0)		5	5 (100.0)		N.S.
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100.0)		2	2 (100.0)		N.S.
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100.0)		3	3 (100.0)		N.S.
<i>Providencia</i> spp.	2	2 (100.0)		0			N.S.
<i>M. morgani</i>	4	4 (100.0)		1	1 (100.0)		N.S.
<i>P. aeruginosa</i>	34	26 (76.5)	8	25	14 (56.0)	11	N.S.
<i>Pseudomonas</i> spp.	9	7 (77.8)	2	5	3 (60.0)	2	N.S.
<i>X. maltophilia</i>	3	2 (66.7)	1	4	3 (75.0)	1	N.S.
<i>Flavobacterium</i> spp.	5	5 (100.0)		3	3 (100.0)		N.S.
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	3 (100.0)		7	5 (71.4)	2	N.S.
<i>A. xylosoxidans</i>	2	1 (50.0)		3	3 (100.0)		N.S.
<i>Alcaligenes</i> spp.	4	4 (100.0)	1	7	6 (85.7)	1	N.S.
NF-GNR ^{*)}	10	8 (80.0)	2	4	3 (75.0)	1	N.S.
Other GNR	4	4 (100.0)		4	4 (100.0)		N.S.
Total	175	158 (90.3)	17	151	121 (80.1)	30	•

* NF-GNR: Glucose non-fermenting gram-negative rods.

Table 10 β -Lactamase producibility and bacteriological response

β -Lactamase Treatment group	High		Low		Non	
	No. of strains	Eradicated (%)	No. of strains	Eradicated (%)	No. of strains	Eradicated (%)
CRMN	47	41 (87.2)	85	76 (89.4)	23	23 (100)
CPZ	40	29 (72.5)	81	68 (84.0)	15	14 (93.3)
FISHER'S exact probability test	N.S.		N.S.		N.S.	

かつ一過性の変動であった。

また自覚的副作用および臨床検査の主要項目についての検討が行なわれ、概括安全度を判定し得た症例は CRMN 投与群に 178 例、CPZ 投与群に 175 例あったが、「ほぼ安全である」以上の症例は CRMN 投与群で 176 例 (98.9%)、CPZ 投与群で 172 例 (98.3%) と両群ほぼ等しかった (Table 16)。

vii. 有用性

薬効と安全性とを勘案して治療担当医が判定した有用性は、CRMN 投与群の 112 例、CPZ 投与群の 97 例について検討が行なわれ、Fig. 7 のように両群間に有意差

を認めず、中央値は CRMN 投与群が 80 点、CPZ 投与群が 77 点であった。また 70 点以上を有用性ありと考えると開錠前に約束したが、有用率は CRMN 投与群で 67.9%、CPZ 投与群で 59.8% となり、両群間に有意差を認めなかった。なお有用率の差は 7.9% で、95% 信頼区間は -5.9%~22.1% であった。

III. 考 案

1. 血中および尿中濃度について

今回の臨床検討では、*P. aeruginosa* に対しても抗菌活性を示す第 3 世代のセフェム系注射剤として、CPZ を対照薬として選んだが、両剤の血中および尿中濃度の

Table 11-2 Relation between MIC and bacteriological response (10^6 cells/ml)
(No. of strains eradicated/No. of strains isolated)

Isolated organisms	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total			
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done
<i>P. aeruginosa</i>	CRMN							1/2	13/13	3/4	3/4	2/3	1/2	0/2	3/4	26/34
	CPZ							0/1	7/11	3/3	4/5		0/1	0/3	0/1	14/25
<i>Psedomonas</i> spp.	CRMN	1/1		1/1				2/2	1/1	0/1	1/2	1/1	0/1		1/1	7/9
	CPZ								1/1		1/2		0/1		1/1	3/5
<i>X. maltophilia</i>	CRMN							1/1				1/2	2/2	1/2		2/3
	CPZ															3/4
<i>Flavobacterium</i> spp.	CRMN													1/1	2/2	5/5
	CPZ												2/2	1/1		3/3
<i>Acinetobacter</i> spp.	CRMN								1/1	1/1	1/1	3/3	1/1	0/1	1/1	3/3
	CPZ														1/2	5/7
<i>A. xylosoxidans</i>	CRMN								1/1			1/1		1/2		1/2
	CPZ													1/1		3/3
<i>A. baumannii</i> spp.	CRMN										1/1	2/2	3/3			4/4
	CPZ							3/3			1/2	2/2				6/7
NF-GNR ^{a1}	CRMN						1/2			1/1				5/6	2/3	8/10
	CPZ	1/1												1/1		3/4
Other GNR	CRMN							1/1	1/1	1/1				1/1		4/4
	CPZ											2/2	2/2	1/1	1/1	4/4
Total	CRMN	17/19	23/23	14/14	4/4	4/5	6/6	10/11	22/22	9/11	6/8	5/7	8/9	2/2	10/14	18/20
	CPZ	1/1		13/13	7/7	9/9	6/7	12/12	7/9	7/11	7/8	14/18	7/9	12/18	9/14	10/15

^{a1} NF-GNR: Glucose non-fermenting gram-negative rods.

Table 12 Strains appearing after treatment

Isolated organisms		No. of strains		FISHER'S exact probability test
		CRMN	CPZ	
G P C	<i>S. aureus</i>	5 (5.4)		Δ
	<i>S. epidermidis</i>	4 (4.3)	3 (6.4)	
	<i>S. haemolyticus</i>	5 (5.4)	2 (4.3)	
	<i>S. hominis</i>	4 (4.3)		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	4 (4.3)		
	<i>Streptococcus</i> sp.	1 (1.1)		
	<i>E. faecalis</i>	27 (29.3)	4 (8.5)	
	<i>E. faecium</i>	2 (2.2)	3 (6.4)	
	<i>E. avium</i>	2 (2.2)		
Sub total		54 (58.7)	12 (25.5)	.. ^{a1}
G N R	<i>E. coli</i>		2 (4.3)	N.S. ^{a1}
	<i>E. agglomerans</i>	3 (3.3)		
	<i>S. marcescens</i>	1 (1.1)	3 (6.4)	
	<i>Serratia</i> sp.	2 (2.2)	6 (12.8)	
	<i>P. aeruginosa</i>	1 (1.1)		
	<i>P. cepacia</i>		1 (2.1)	
	<i>P. putida</i>		1 (2.1)	
	<i>X. maltophilia</i>	2 (2.2)	2 (4.3)	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (3.3)	3 (6.4)	
	<i>A. xylooxidans</i>	2 (2.2)		
	<i>Alcaligenes</i> spp.	4 (4.3)		
	NF-GNR ^{b1}	8 (8.7)	5 (10.6)	
	Other GNR	3 (3.3)	3 (6.4)	
Sub total		29 (31.5)	26 (55.3)	
Mould, Yeast		9 (9.8)	9 (19.1)	
Total		92 (100)	47 (100)	.. ^{a1}
Patients with strains appearing after treatment		56/113 (49.6)	31/100 (31.0)	χ^2 test ..

^{a1} Binomial test.^{b1} NF-GNR : Glucose non-fermenting gram-negative rods.

Table 13 Clinical adverse reaction

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Date of appearance	Administration	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	χ^2 test
CRMN	M	58	Eruption	2nd day	Discontinued	+	Probable	2/183 (1.1%)	N.S.
	M	77	Eruption	Starting day	Discontinued	+	Definite		
CPZ	M	61	Loose feces	2nd day	Continued	+	Probable	1/182 (0.5%)	
			Eruption of upper lip	2nd day	Continued	+	Probable		

Table 14-1 Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total of patients	Doctor's evaluation							Improved			
			Aggravated (Relation to drug)								Unchanged		
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Unlikely	Definitely not	Sub total				
RBC	CRMN CPZ	177 175			1	1 (0.6)	2 3			6 4	8 (4.5) 7 (4.0)	155 (87.6) 157 (89.7)	13 (7.3) 11 (6.3)
Hb	CRMN CPZ	177 175			1	1 (0.6)	2 2			6 3	8 (4.5) 5 (2.9)	156 (88.1) 158 (90.3)	12 (6.8) 12 (6.9)
Ht	CRMN CPZ	177 175			1	1 (0.6)	1 2			5 4	6 (3.4) 6 (3.4)	156 (88.1) 159 (90.9)	14 (7.9) 10 (5.7)
WBC	CRMN	176			2	2 (1.1)	4			4	4 (2.3)	142 (80.7)	28 (15.9)
	CPZ	175			1	1 (0.6)	2			6	8 (4.6)	130 (74.3)	36 (20.6)
Basophil	CRMN	71										71 (100)	
	CPZ	70										70 (100)	
Eosinophil	CRMN	71			3	3 (4.2)						67 (94.4)	1 (1.4)
	CPZ	70	1		2	3 (4.3)						65 (92.9)	2 (2.9)
Neutrophil	CRMN	71			1	1 (1.4)						65 (91.5)	5 (7.0)
	CPZ	70			1	1 (1.4)						64 (91.4)	5 (7.1)
Lymphocyte	CRMN	71			1	1 (1.4)						62 (87.3)	8 (11.3)
	CPZ	70			1	1 (1.4)						64 (91.4)	5 (7.1)
Monocyte	CRMN	71										69 (97.2)	2 (2.8)
	CPZ	70										68 (97.1)	2 (2.9)
Platelet	CRMN	165			1	1 (0.6)				2	3 (1.8)	157 (95.2)	4 (2.4)
	CPZ	164								1	1 (0.6)	156 (95.1)	7 (4.3)
Prothrombin time	CRMN	9										9 (100)	
	CPZ	5										5 (100)	
S-GOT*	CRMN	177										157 (88.7)	20 (11.3)
	CPZ	172		3	4	7 (4.1)		2			2 (1.2)	158 (91.9)	5 (2.9)
S-GPT*	CRMN	176			1	1 (0.6)				1	1 (0.6)	160 (90.9)	14 (8.0)
	CPZ	171		3	5	8 (4.7)		3			3 (1.8)	154 (90.1)	6 (3.5)

* Aggravation rate in CPZ group was higher than that of CRMN group on S-GOT and S-GPT.

Table 14-2 Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total of patients	Doctor's evaluation										Unchanged	Improved
			Aggravated (Relation to drug)						Definitely not	Sub total	Unchanged	Improved		
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Unlikely	Sub total						
ALP	CRMN	174		1	2	3 (1.7)	1				2 (1.1)	161 (92.5)	8 (4.6)	
	CPZ	169		3	4	7 (4.1)	2				4 (2.4)	154 (91.1)	4 (2.4)	
Bilirubin (Direct)	CRMN	79										77 (97.5)	2 (2.5)	
	CPZ	63					1				1 (1.6)	62 (98.4)		
Bilirubin (Total)	CRMN	98										93 (94.9)	5 (5.1)	
	CPZ	84										81 (96.4)	3 (3.6)	
LAP	CRMN	45		1		1 (2.2)						41 (91.1)	3 (6.7)	
	CPZ	37										37 (100)		
γ-GTP	CRMN	70		1		1 (1.4)						68 (97.1)	1 (1.4)	
	CPZ	68		1	1	2 (2.9)						66 (97.1)		
LDH	CRMN	79									1 (1.3)	74 (93.7)	4 (5.1)	
	CPZ	80		1	1	2 (2.5)					1 (1.3)	75 (93.8)	2 (2.5)	
BUN	CRMN	177										163 (92.1)	14 (7.9)	
	CPZ	175										169 (96.6)	6 (3.4)	
S-Creatinine	CRMN	175										162 (92.6)	13 (7.4)	
	CPZ	175										172 (98.3)	3 (1.7)	
Ccr	CRMN	1										1 (100)		
	CPZ	2										2 (100)		
No. of cases with aggravated laboratory test result	CRMN		10/178 (5.6)									26/178 (14.6)		
	CPZ		15/175 (8.6)									27/175 (15.4)		
χ^2 test			N.S.						N.S.					

Table 15 Patients with laboratory adverse reactions

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
CRMN	68	M	RBC (423→367→412*), Hb (14.2→12.0→13.5*), Ht (40.5→35.2→39.5*), Platelet (18.2→44.0→30.4*)
	79	M	WBC (8,600→3,600→6,200*)
	83	M	WBC (6,300→3,200→7,700*)
	74	M	Eosinophil (4%→12%→5%*) [196] [540] [205]
	45	F	Eosinophil (0%→7%*) [301]
	66	F	Eosinophil (8%→12%→8%*) [528] [900] [688]
	59	F	Neutrophil (58%→29%→47%*), [2,726] [1,479] [2,491] Lymphocyte (33%→63%→45%*) [1,551] [3,213] [2,385]
	47	F	GPT (15→50→22*), ALP (6.2→11.5→9.5*)
	75	M	ALP (232→320→242*→223*), LAP (45→65→51*→45*), γ-GTP (63→83→34*→33*)
	74	M	ALP (8.1→13.8→10.0*)
CPZ	70	M	WBC (4,600→3,200→4,900*)
	82	M	Eosinophil (5%→18%→8%*) [200] [720] [352]
	32	F	Eosinophil (0%→7% [574]→3% [255])
	49	F	Eosinophil (0%→8% [360]→1%*) GPT (40→81→63*), ALP (9.6→19.2→12*)
	39	M	Neutrophil (64%→95%→70%*), [2,432] [3,430] Lymphocyte (35%→4%→28%), [1,330] [144] γ-GTP (42→69→47*)
	58	M	GOT (22→36→17*), GPT (13→55→16*), ALP (180→475→181*)
	20	M	GOT (58→137→62*), GPT (38→129→69*), ALP (24.1→31.5→28.6*), γ-GTP (73→90→85*)
	56	F	GOT (14→35→33*), GPT (20→47→58*) ALP (65→75→69*), LDH (361→499→390*)
	68	M	GOT (57→77→71*→86*), ALP (14.8→21.5→18.1*→19.6*)
	55	M	GOT (25→44), GPT (15→54), ALP (8.5→12.4)
61	M	GOT (17→31→22*), LDH (353→483→338*)	
71	M	GOT (19→51→23*)	
54	F	GPT (16→47), ALP (62→146)	
59	M	GPT (18→67→45*)	
66	M	GPT (29→36→17*)	

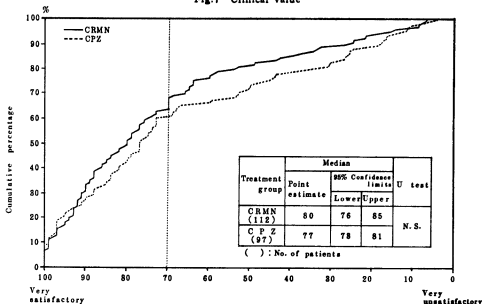
* : Follow-up results.

[] : Actual count.

Table 16 Overall assessment on clinical safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Somewhat problematic	Problematic	Safety rating (%)	U test
CRMN	178	161	15	2	0	176/178 (98.9)	N.S.
CPZ	175	158	14	3	0	172/175 (98.3)	

Fig.7 Clinical value



検討成績から、薬物動態学的には、両剤はかなり性格の異なる薬剤であることは明らかであり、とくに尿中排泄動態の相違が著明であった。

血中濃度および尿中排泄量から、両剤の経時的尿中濃度をみると⁴⁾、点滴開始後12時間目の尿中濃度は、CRMNでは38.7 µg/ml、CPZでは26.9 µg/mlとなり、この濃度と今回分離され、MICの測定が行われたGMR 219株に対する両剤のMICとの関係を見ると、12時間目の尿中濃度はCRMNの場合は約87%、CPZの場合は約73%の株の発育を阻止する濃度に相当した。

2. 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由来のGMR 291株に対するCRMNのMICは、CPZに比べ有意に優れており、これを菌種ごとに比較した場合も、いずれの菌種に対してもCRMNのMICが優れていたが、とくに*S. marcescens*に対しては、MIC₁₀、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれCRMNは1.56 µg/ml、3.13 µg/ml、3.13 µg/ml、CPZでは100 µg/ml、>100 µg/ml、>100 µg/mlと、両剤間に著明な差が

みられた点特徴的であった。また*E. cloacae*に対してもCRMNのMIC₁₀、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ0.1 µg/ml、12.5 µg/ml、25 µg/ml、*P. aeruginosa*に対しても3.13 µg/ml、12.5 µg/ml、25 µg/mlとかなり強い抗菌活性を示し、いずれもCPZより優れている点が注目された。

しかし、投薬前に分離されたGPC 73株に対するMICをみると、CRMNのMICが100 µg/ml未満の株は4株(5.5%)のみであり、他の69株(94.5%)はすべて100 µg/ml以上であることから、やはりCRMNは、GPCに対しては全く無効であるといわざるを得ない。

一方のCPZも、GPCに対する抗菌力が強いとはいえないが、73株中17株(23.3%)が12.5 µg/ml以下、46株(63.0%)が25 µg/ml以下、61株(83.6%)が50 µg/ml以下で発育を阻止され、MICが100 µg/ml以上の株は12株(16.4%)のみであったことから、CRMNと比較した場合には、GPCに対する抗菌力はCPZの方が明らかに強いといえることができよう。

CRMNの抗菌活性の特徴のひとつとして、各種のβ-

lactamase に対して安定であることが挙げられるが、このことは今回の成績で、CRMN の MIC が β -lactamase 産生能の程度にあまり影響されず、ほぼ一定であったことから裏付けされたといえよう。

3. 臨床効果について

今回得られた総合臨床効果は、CRMN 投与群の有効率が 70.8% と、CPZ 投与群の 61.0% より 9.8% 高かったが、有意差を認めなかった。今回の CPZ の成績を、最近 CPZ を対照薬とし、複雑性尿路感染症を対象として行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、河村ら⁹⁾の 119 例中 52.1%、熊澤ら¹⁰⁾の 120 例中 46.7% より優れており、GNR のみに限って集計を行なっている大森ら¹¹⁾の 108 例中 56.5% に近い有効率であることから、今回の CPZ の有効率は、おそらく GNR 感染例のみを対象としたために若干高くなったものと思われる。

総合臨床効果を UTI 疾患病態群ごとに比較した場合、第 1 群において CRMN 投与群の有効率が 57.7%、CPZ 投与群が 26.3% と CRMN 投与群が 31.4% 高い有効率を示した。この第 1 群では CRMN 投与群 26 例中 16 例 (61.5%)、CPZ 投与群 19 例中 12 例 (63.2%) から *Serratia* または *P. aeruginosa* が検出され、これらの症例における有効率は CRMN 投与群で 43.8%、CPZ 投与群では 8.3% と、両群の差が大きかった ($P < 0.1$)。

したがって第 1 群においては *Serratia* または *P. aeruginosa* による感染例の頻度が高いこと、これに対する CRMN の効果が CPZ より高いことが、第 1 群において CRMN の効果が CPZ より高い傾向を示した理由と考えられる。

一方 CRMN 投与群内における疾患病態群別効果のみ

ると、有効率は第 5 群において最も低く 56.3%、第 4 群において最も高く 90.0% であったが、全体としてみた場合、有効率に関して 6 群間に有意差を認めなかった。

これに対し CPZ 投与群では第 1 群の有効率が 26.3% と、他の 5 群に比べ有意に低率であった。これらのことから、CRMN は GNR による複雑性尿路感染症のいずれの病態に対しても、幅広く一定以上の効果を期待し得る薬剤であると思われる。

細菌尿に対する効果では、CRMN 投与群における菌交代例の頻度が有意に高かったが、菌交代例中 GPC が関与した症例は、CRMN 投与群では 37 例中 31 例 (83.8%) と、CPZ 投与群の 16 例中 4 例 (25.0%) に比べ有意に高率であった ($P < 0.01$)。また投与後出現細菌の頻度も CRMN 投与群において有意に高く、この場合 GPC の出現頻度が CRMN 投与群において有意に高率であったことから、CRMN 投与群において菌交代例の頻度が高かった理由は、CRMN が GPC に対して全く抗菌活性を示さないため、GPC への菌交代が起きやすいことによると思われる。

しかしこれらの菌交代例における膿尿に対する効果は、CRMN 投与群の 37 例中正常化が 10 例 (27.0%)、改善が 11 例 (29.7%) で、改善率は 56.8% と、CPZ 投与群の 16 例中正常化 1 例 (6.3%)、改善 4 例 (25.0%)、改善率 31.3% に比べ優れたものであった ($P < 0.1$)。したがって CRMN 投与群では菌交代の頻度は高いものの、その多くは単なる菌交代であり、菌交代症として臨床的に問題となる症例の頻度は、CPZ 投与群と大差ないと考えられた。

その理由として、CRMN 投与群では GPC への菌交代が多かったことが何らかの関係を持つと考えられたので、両群をあわせて、GPC が関与した菌交代例と、

Table 17 Bacterial count and grade of pyuria in patients with replacement

1) Bacterial count after treatment

Appearing bacteria	No. of patients	Bacterial count (cells/ml)				U test
		10^3	10^4	10^5	$\geq 10^6$	
GPC	26	9	9	3	5	*
GNR	12	2	0	5	5	

2) Grade of pyuria after treatment

Appearing bacteria	No. of patients	Grade of pyuria					U test
		-	±	+	+	≡	
GPC	26	6	6	10	1	3	△
GNR	12	0	I	9	0	2	

GNR が関与した菌交代例について、それぞれの菌数分布と膿尿の程度とを比較した。その結果 Table 17 のように、GPC が関与した菌交代例では、菌数の分布、膿尿の程度ともに GNR が関与した菌交代例より明らかに程度であり、GPC への菌交代例は GNR への菌交代例に比べ、臨床的意義は低いものと考えられ、このことは投与後出現細菌についても同様であると思われた。

次に細菌学的効果を全体としてみた場合、CRMN 投与群では 90.3%、CPZ 投与群では 80.1% とともに高い細菌消失率が得られたが、CRMN 投与群における細菌消失率が有意に優れていた。これは主に *E. cloacae*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に対する CRMN 投与群の細菌消失率が高かったためであり、抗菌力の面での CRMN の特徴が臨床的にも反映されたと考えられる。とくに *Serratia* の 26 株がすべて消失したことは特筆に値し、この成績は本菌に対する優れた効果を特徴とするアミノ配糖体剤の Astromicin 1日 400mg 投与における *Serratia* 40 株の消失率 90.0%¹⁰⁾、セフェム系注射剤の Cefbuperazone 1日 1g 投与における 39 株中 87.2%¹¹⁾、Ceftazidime 1日 1g 投与における 33 株中 93.9%⁹⁾、同じく 1日 2g 投与における 28 株中 89.3%⁹⁾、Aztreonam 1日 2g 投与における 24 株中 79.2%¹¹⁾ などの成績と比較しても、優るとも劣らない成績であるといえよう。

また *P. aeruginosa* に対して得られた CRMN の細菌消失率 76.5% は、CPZ 投与群で得られた 56.0% との間に有意差は認められなかったが、*P. aeruginosa* の消失率としては充分評価に値する成績であり、これを *P. aeruginosa* を適応菌種とする他の第 3 世代セフェム系注射剤の成績と比較した場合、Ceftazidime 1日 1g 投与における 28 株中 71.4%⁹⁾、同じく 1日 2g 投与における 21 株中 61.9%⁹⁾、Cefpiramide 1日 2g 投与における 101 株中 71.3%¹¹⁾ などの成績に匹敵するものであ

った。

今回の検討は GNR のみが検出された症例を対象として行なわれたが、参考のために GPC が検出されたことだけが理由で除外となった CRMN 投与群の 35 例と、CPZ 投与群の 43 例における総合臨床効果を検討すると、Table 18 のように、CRMN 投与群では著効が 3 例 (8.6%)、有効が 13 例 (37.1%) で、有効率は 45.7% と、CPZ 投与群の著効 16 例 (37.2%)、有効 10 例 (23.3%)、有効率 60.5% に比べ有意に低くなっている。

これを GNR 感染例と比較した場合、CPZ 投与群における総合臨床効果は全く差を認めないが、CRMN 投与群においては、GNR 感染例に比べ GPC 関与例に対する効果が有意に低かった ($P < 0.01$)。

GNR 感染例にこれらの GPC 感染例および GNR と GPC の複数菌感染例を加えた CRMN 投与群の 148 例、CPZ 投与群の 143 例について総合臨床効果をみると、CRMN 投与群では著効 27 例 (18.2%)、有効 69 例 (46.6%)、有効率 64.9% となり、CPZ 投与群では著効 39 例 (27.3%)、有効 48 例 (33.6%)、有効率 60.8% となり、有意差はみられなかった。

もちろん今回の検討では、鏡検により原因菌が桿菌であることを確認してから投薬を開始することになっているため、桿菌か球菌かに関係なく無作為に患者を選別した場合より、GPC 感染例の頻度が低いと考えられ、複雑性尿路感染症に対して無作為に投薬を行なったとすれば、CRMN の有効率がさらに若干低下するであろうことは否定できない。

また GPC の細菌消失率も、CRMN 投与群では 41 例中 25 例 (61.0%) と、CPZ 投与群の 49 例中 39 例 (79.6%) に比べると低く、同じ薬剤投与群内における GNR と GPC の消失率を比較した場合にも、CPZ 投与群では両者間に有意差を認めなかったが、CRMN 投与群では GPC の消失率が有意に低率であった ($P <$

Table 18 Overall efficacy in patients with GPC infection

Treatment group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate, (%)	U test
GPC infection	CRMN	35	3	13	19	16/35 (45.7)	*
	CPZ	43	16	10	17	26/43 (60.5)	
Total*	CRMN	148	27	69	52	96/148 (64.9)	N.S.
	CPZ	143	39	48	56	87/143 (60.8)	

* Total patients including GNR and GPC infections.

0.01)。

このように CRMN は、その抗菌スペクトラムからも容易に予測されるように、GPC 感染例に対しては臨床的にも無効であり、やはり GNR 感染例に対して用いられるべき薬剤であると考えられる。なお抗菌活性をほとんど示さないはずの GPC に対しても、61.0% という比較的高い消失率が得られたが、これは一般に GPC は尿路に対する病原的意義が低く、とくに GNR との複数感染菌として分離される GPC は、その菌数も少なく、投薬とは関係なく消失するなど定着性が低いこと、今回もこの GNR との複数感染菌として分離された GPC が、GPC 関与例の 77% 近くを占めていたことなどが主な理由と考えられる。

さて、このように GPC 感染例に対しては無効な CRMN が、複発性尿路感染症の治療においてどのような臨床的意義を持つかについてであるが、最近われわれが経験した比較試験における複発性尿路感染症 417 例の成績では、GNR の単独感染例が 175 例 (42.0%)、GNR 同士の複数感染例が 94 例 (22.5%) あり、両者をあわせた約 65% の症例に対しては、CRMN を使用する適応があると思われる。また GNR と GPC との複数感染例は 108 例 (25.9%) 認められているが、このような症例に対して CRMN を用いることも、複数感染菌としての GPC の病原的意義が一般に低いことから、さしたる問題はなく、とくに *Serratia*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* 感染例や、他剤による治療で GNR が消失しなかった症例に対しては、かぎりに同時に GPC が分離されても、積極的に CRMN を使用する適応があると思われる。この場合 GPC に対して有効な薬剤を併用する必要はなく、GPC が残存し、その菌数が多く、しかも腰痛の改善が認められない場合にはじめて GPC に対して有効な薬剤を追加投与すればよいと思われる。

また GPC 単独感染例は 34 例 (8.2%)、GPC 同士の複数感染例は 6 例 (1.4%) 認められたが、これらの症例に対する CRMN の適応はないと考えられる。

4. 副作用について

自覚的副作用は、CRMN 投与群において 2 例 (1.1%) に発疹が認められたが、副作用の出現頻度に関して CPZ 投与群との間に差を認めず、また一般臨床試験における全国集計成績¹⁹⁾の 818 例中 15 例 (1.8%) と比較しても、同等あるいはそれ以下の発現率と考えられた。

臨床検査値に関しては、GOT の異常値発現例は 1 例もなく、また GPT の異常値発現例は 176 例中 1 例 (0.6%) のみであり、いずれも CPZ 投与例より有意に低率であったことは注目に値しよう。また薬物安全度で

も、「ほぼ安全である」以上の症例が 98.8% あり、これらの点から CRMN は安全な薬剤であると判断された。

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

1. 札幌医科大学 (泌尿器科): 大村清隆, 熊本悦明
2. 砂川市立病院 (泌尿器科): 宮本慎一
3. 秋田大学医学部 (泌尿器科): 原田 忠, 土田正義
4. 仙北組合総合病院 (泌尿器科): 鈴木隆志, 市川晋一
5. 市立秋田総合病院 (泌尿器科): 松尾重樹, 佐々木秀平
6. 平鹿総合病院 (泌尿器科): 高田 斉
7. 東京大学医学部 (泌尿器科): 岸 洋一, 富永登志, 新島端夫
8. 三井記念病院 (泌尿器科): 西村洋司
9. 東京共済病院 (泌尿器科): 斎藤 功
10. 都立豊島病院 (泌尿器科): 浅野美智雄
11. 武蔵野赤十字病院 (泌尿器科): 仁藤 博
12. 同愛記念病院 (泌尿器科): 河村 毅, 金村三樹郎
13. 東京慈恵会医科大学 (泌尿器科): 小野寺昭一, 町田豊平
14. 順天堂大学医学部 (泌尿器科): 宮崎尚文, 北川龍一
15. 順天堂大学附属浦安病院 (泌尿器科): 引地功侃
16. 東海大学医学部 (泌尿器科): 岡田敦司, 河村信夫
17. 東海大学東京病院 (泌尿器科): 松下一男, 大越正秋
18. 練馬総合病院 (泌尿器科): 森口隆一郎
19. 浜松医科大学 (泌尿器科): 太田信隆, 田島 博, 阿曾佳郎
20. 国療天竜病院 (泌尿器科): 中塚正男
21. 磐田市立総合病院 (泌尿器科): 神林知幸
22. 共立菊川病院 (泌尿器科): 北川元昭
23. 国立静岡病院 (泌尿器科): 丸山正明
24. 藤田学園保健衛生大学医学部 (泌尿器科): 名出頼男
25. 平塚市民病院 (泌尿器科): 鈴木惠三
26. 立川共済病院 (泌尿器科): 長久保一朗
27. 岐阜大学医学部 (泌尿器科): 坂 義人, 斎藤昭弘, 西浦常雄
28. 岐阜市民病院 (泌尿器科): 土井達朗

29. 三重大学医学部 (泌尿器科): 山崎 義久, 夢田 茂
30. 金沢大学医学部 (泌尿器科): 菅田 敬明, 久住 治男
31. 福井医科大学 (泌尿器科): 蟹本 雄右, 河田 幸道
32. 京都大学医学部 (泌尿器科): 岡田 謙一郎, 野村 光生, 吉田 修
33. 京都府立医科大学 (泌尿器科): 金子 宏, 渡辺 洪
34. 大阪医科大学 (泌尿器科): 野田 幸夫, 宮崎 重
35. 北摂病院 (泌尿器科): 出村 桃
36. 済生会中津病院 (泌尿器科): 園尾 新一郎
37. 大阪労災病院 (泌尿器科): 水谷 修太郎
38. 神戸大学医学部 (泌尿器科): 山崎 浩, 守殿 貞夫
39. 関西労災病院 (泌尿器科): 広岡 九兵衛
40. 国立神戸病院 (泌尿器科): 荒川 創一, 石神 憲次
41. 岡山大学医学部 (泌尿器科): 公文 裕巳, 須藤 良次, 大森 弘之
42. 岡山市民病院 (泌尿器科): 難波 克一
43. 岡山済生会病院 (泌尿器科): 白神 健志
44. 岡山赤十字病院 (泌尿器科): 近藤 雅喜, 近藤 淳
45. 津山中央病院 (泌尿器科): 赤枝 輝明
46. 笠岡市民病院 (泌尿器科): 高本 均
47. 神戸西市民病院 (泌尿器科): 鎌田 日出男
48. 香川県立中央病院 (泌尿器科): 赤澤 信幸, 朝日 俊彦
49. 川崎医科大学 (泌尿器科): 天野 正道, 田中 啓幹
50. 広島大学医学部 (泌尿器科): 中野 博, 水谷 雅巳, 仁平 寛巳
51. 尾道総合病院 (泌尿器科): 大西 喜夫
52. 中国労災病院 (泌尿器科): 梶 如果夫
53. 徳島大学医学部 (泌尿器科): 上間 健造, 尾立 源一, 黒川 一男
54. 高松赤十字病院 (泌尿器科): 今川 章夫
55. 高知医科大学 (泌尿器科): 松本 茂, 杉田 浩, 藤田 幸利
56. 九州大学医学部 (泌尿器科): 松本 哲朗, 加治 慎一, 井 秀隆, 熊澤 淳一
57. 三信会原病院 (泌尿器科): 原 三信, 小松 潔
58. 九州厚生年金病院 (泌尿器科): 尾本 敬男, 八木 弘朗
59. 済生会八幡病院 (泌尿器科): 佐藤 伸一
60. 九州労災病院 (泌尿器科): 伊東 健治
61. 北九州市立小倉病院 (泌尿器科): 安東 定
62. 北九州市立若松病院 (泌尿器科): 天野 拓哉
63. 県立宮崎病院 (泌尿器科): 斐田 國広, 山下 博志
64. 広島赤十字病院 (泌尿器科): 平田 弘, 宮崎 雄義
65. 佐賀医科大学 (泌尿器科): 中牟田 誠一, 真崎 善二郎
66. 久留米大学医学部 (泌尿器科): 植田 省吾, 江藤 耕作
67. 社保久留米第一病院 (泌尿器科): 山下 拓郎
68. 国立久留米病院 (泌尿器科): 岡部 勉
69. 大牟田市立病院 (泌尿器科): 松田 央一
70. 鹿児島大学医学部 (泌尿器科): 後藤 俊弘, 大井 好忠
71. 鹿児島市立病院 (泌尿器科): 阿世 知節夫, 加治 木邦彦
72. 鹿児島県立大島病院 (泌尿器科): 白浜 勉
73. 国立指宿病院 (泌尿器科): 島田 剛
74. 佐賀県立病院好生館 (泌尿器科): 永田 道一
75. 岐阜大学医学部附属緑丘性菌実験施設: 渡辺 邦友, 上野 一恵
76. 東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学教室: 佐久間 昭

文 献

- 1) IMADA, A.; K. KITANO, K. KINTAKA, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel β -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 289: 590~591, 1981
- 2) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGLI, K. YUKISHIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 27: 821~827, 1985
- 3) 中山一誠: 新薬シンボジウム, Carumonam (AMA-1080), 吸収・分布・代謝・排泄. 第33回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 大阪, 1985
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 河田幸道: 新薬シンボジウム, Carumonam (AMA-1080), 臨床 2. 泌尿器科領域. 第33回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 大阪, 1985
- 7) 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
- 8) 松田聖士: 抗菌薬剤の尿中排泄動態ならびに尿中

- 濃度の理論的予測方法についての研究。日泌尿会誌 75: 440~452, 1984
- 9) 河村信夫, 他 (51 施設): 複雑性尿路感染症に対する Ceftasidime と Cefoperazone の比較検討。感染症誌 58: 862~893, 1984
- 10) 熊澤渾一, 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
- 11) 大森弘之, 他 (17 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Astreonam と Cefoperazone の比較検討。Jap. J. Antib. 39: 24~56, 1986
- 12) 河田幸道, 他 (15 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する KW-1070 (Astromicin) と Amikacin の比較検討。Chemotherapy 30: 1403~1424, 1982
- 13) 河田幸道, 他 (18 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する T-1982 (Cefbuperazone) と Cefmetazole の比較検討。感染症誌 57: 470~486, 1983
- 14) 河村信夫, 他 (48 施設): 膀胱菌による慢性複雑性尿路感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) と Cefsulodin の二重盲検法による臨床効果の比較。泌尿紀要 29: 1147~1188, 1983
- 15) 斎藤 篤: 新薬シンボジウム, Carumonam (A MA-1080), 臨床 4. まとめ。第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 大阪, 1985

COMPARATIVE STUDY OF CARUMONAM AND CEFOPERAZONE IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA and YUUSUKE KANIMOTO

Department of Urology, Fukui Medical School

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University School of Medicine

TADAŌ NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

YOSHIO Aso

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

YORIO NAIDE

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

TSUNEO NISHIURA and YOSHIHITO BAN

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

SHIGERU TADA

Department of Urology, School of Medicine, Mie University

HARUO HIBAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

HIROKI WATANABE

Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

SHIGERU MIYAZAKI

Department of Urology, Osaka Medical School

SHUTARO MIZUTANI

Department of Urology, Osaka Rossi Hospital

JOJI ISHIGAMI and SADAŌ KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University, Medical School

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, The University of Tokushima

YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

JOICHI KUMAZAWA and TETSURO MATSUMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

ZENJIRO MASAKI

Department of Urology, Saga Medical School

KOSAKU ETO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kurume University

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

AKIRA SAKUMADepartment of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

A double blind comparison of carumonam, a new parenteral monobactam antibiotic, and cefoperazone was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections due to gram-negative

bacilli. Patients received 1 g of either carumonam or cefoperazone twice a day for 5 days by intravenous drip infusion.

All patients had pyuria of at least 5 WBCs per high power field, gram-negative bacilluria of at least 10^4 bacilli 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 213 patients evaluated for the clinical efficacy, 113 patients received carumonam and 100 received cefoperazone. No significant difference in background characteristics was observed between the two treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 70.8% of the patients receiving carumonam and in 61.0% of the patients receiving cefoperazone. This difference was not statistically significant. The overall bacteriological eradication rates obtained were 90.3% of 175 strains in the carumonam group and 80.1% of 151 strains in the cefoperazone group. This difference was statistically significant ($P < 0.05$). Significantly higher eradication rate for *S. marcescens* was achieved in the carumonam group ($P < 0.05$).

Clinical adverse reactions were observed in two patients (1.1%) in the carumonam group and in one patient (0.6%) in the cefoperazone group. The incidences of patients with elevated S-GOT and S-GPT were significantly lower in the carumonam group ($P < 0.05$).

From the results obtained in this study, we concluded that carumonam was as useful as cefoperazone in the treatment of complicated urinary tract infections due to gram-negative bacilli.