複雑性尿路感染症に対する7432-Sとセファクロルの二重盲検法による比較試験

熊澤淨一*・松本哲朗・尾形信雄*
九州大学医学部泌尿器科学教室**

熊本悦明・広瀬崇興*
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

折笠精一
東北大学医学部泌尿器科学教室

新島端夫・阿曾佳郎・岸　洋一*
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

河村信夫*・大越正秋
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

清水保夫
福井医科大学泌尿器科学教室

久住治男
金沢大学医学部泌尿器科学教室

河田幸道*
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

守殿貞夫・荒川創一*
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

碓井　亞
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

**〒812 福岡市東区馬出3－1－1

真崎善二郎・中牟田誠一*
佐賀医科大学泌尿器科学教室

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

永山在明*（細菌検査担当）
佐賀医科大学微生物学教室

小川暢也*（コントローラー）
愛媛大学医学部薬理学教室

（*：小委員会メンバー）

新セフェム系経口抗生物質7432-S（一般名：ceftibuten）の複雑性尿路感染症に対する有用性を，cefaclor (CCL) を対象とする二重盲検比較試験により客観的に評価した。カテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象に，7432-Sは1日300 mg，CCLは1,500 mgをいずれも3分割投与で5日間服用させ，UTI薬効評価基準（第3版）により効果判定を行った。

成績は以下の通りであった。

総投与症例323例中薬効評価対象例は229例（7432-S群118例，CCL群111例）であった。

2．総合臨床効果の有効率は，全症例では7432-S群61.0%（72/118），CCL群80.2%（89/111）であり有意にCCL群が高かったが，グラム陰性菌症例では7432-S群76.8%（53/69），CCL群79.7%（55/69）で，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3．細菌学的効果での菌消失率は，7432-S群73.6%，CCL群82.7%で両薬剤群間に有意差は認められなかった。菌種別の内訳をみると，グラム陽性菌，特に*Enterococcus faecalis*での菌消失率は有意にCCL群が高かった。グラム陰性菌の菌消失率では有意差は認められなかったが，*Serratia marcescens*の消失率は7432-S群が有意に高かった。

4．副作用発現率は，7432-S群160例中5例（3.1%），CCL群161例中5例（3.1%）で有意差は認められず，副作用の内容でも特異なものは認められなかった。

5．臨床検査値異常は，7432-S群115例中5例（4.3%），CCL群105例中2例（1.9%）で両薬剤群間に有意差は認められず，その内容も軽度の肝機能異常のみであり特異なものは認められなかった。

以上の成績は，7432-Sの複雑性尿路感染症に対する有効率はグラム陽性菌をも含めた全症例ではCCLより低かったが，7432-Sが本来強い抗菌力を有しているグラム陰性菌による複雑性尿路感染症においてはCCLの1/5量でCCLと同程度の効果および安全性が期待できることを示している。

Key words :7432-S，二重盲検比較試験，複雑性尿路感染症

7432-S（一般名：ceftibuten）は塩野義製薬研究所で新しく開発された経口用セフェム系抗生物質である。化学構造式はFig. 1に示すとおりである。本剤は尿路感染症の主要起炎菌であるグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力をもち，*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*のみならず従来の経口用セフェム系

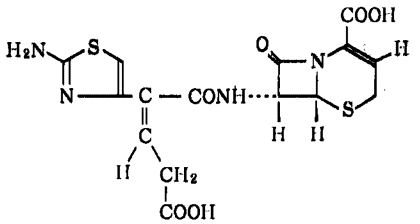


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

抗生物質ではほとんど耐性であったインドール陽性 *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Enterobacter* sp. および *Citrobacter* sp. などに対しても抗菌力を示す。また，本剤はセファロスポリナーゼ型およびペニシリナーゼ型の β-lactamase にきわめて安定な経口用セフェム系抗生物質である[1]。

一方，ヒトに経口投与した際の本剤の吸収は非常に優れており，従来のほとんどの経口用セフェム系抗生物質を凌駕し，空腹時 100 mg 経口投与時の最高血漿中濃度は 4.13 μg/ml と高く，また半減期は 110 分と比較的長く，尿中では投与 10～12 時間後でもなお検出される。また，ヒトで吸収された本剤は体内でほとんど代謝を受けることなく，大部分が尿中へ排泄される[1]。

これらの特徴をもつ 7432-S は各種尿路感染症の治療に有用と考えられ，著者らは先に基礎的および臨床的検討を行い良好な成績を得た。今回は，複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性，安全性および有用性を客観的に評価する目的で，二重盲検法による比較検討を行った。

対照薬としては，7432-S と同系統の経口用セフェム系抗生物質で，効能・効果として適応症は膀胱炎と腎盂腎炎が，適応菌種は複雑性尿路感染症の主要起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis* 等が承認され，1 日 3 回投与であり，かつ現在広く臨床に用いられて有効性と安全性が確認されているセファクロル (CCL) を選択した。

I. 試 験 方 法

1. 参加施設およびコントローラー

本試験は Table 1 に示す 55 施設により構成された研究会（代表：熊澤淨一）で実施された多施設共同研究である。コントローラーは愛媛大学医学部薬理学教室小川暢也が担当し，薬剤含量の確認，薬剤外観の識別不能性，薬剤の確率化割り付け，キーコードの保管ならびに開封，開封後のデータの不変更など，試験実施の公平性の保証に当たった。

本試験では研究会の中に小委員会（広瀬崇興，岸 洋一，河村信夫，河田幸道，荒川創一，公文裕巳，熊澤淨一，鳳形信雄，中牟田誠一）を設け，コントローラーおよび細菌検査担当の佐賀医科大学微生物学教室永山在明を含む小委員会で試験に関する諸事の協議・決定を行った。

2. 対象および患者条件

対象は昭和 61 年 10 月から昭和 62 年 4 月までに Table 1 に示す施設の泌尿器科外来を受診または入院中の尿路に基礎疾患を有するカテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者で，UTI 薬効評価基準（第 3 版）[2] の患者条件，①年齢 16 歳以上の男女，②試験薬投与前の膿尿が 5 cells/hpf 以上，③試験薬投与前の尿中生菌数が 10^4 cfu/ml 以上を満たす患者とした。なお，患者には予め試験の概要を説明し，同意を得た上で実施した。

3. 使用薬剤および薬剤の割り付け

被験薬剤 7432-S は 100 mg（力価）含有の，対照薬剤 CCL は 250 mg（力価）含有の同一のカプセルを用い，さらに両薬剤と外観上識別不能なプラセボを作成し，Fig. 2 に示すように組み合わせて二重盲検性を確保した。

試験薬剤はコントローラーが 4 症例分を 1 組とし，1 組の被験薬剤と対照薬剤が同数になるよう確率化操作を経て割り付け，1 症例分ずつの試験薬剤を収めた箱に一連番号を付した。オリジナルキーコードはコントローラーが，緊急用キーコードは研究会代表者がそれぞれ試験終了まで密封・保管した。また，薬剤割り付け後および試験終了後の残薬の中からコントローラーが被験薬剤と対照薬剤を無作為に抽出し，京都薬科大学微生物学教室にて医薬品試験を実施し，その適合性を検討した。なお，目標症例数は 300 例以上とした。

4. 投与方法

1 日投与量は 7432-S 300 mg，CCL 1,500 mg とし，1 日 3 回，朝，昼，夕食後に服用させた。

対照薬剤 CCL の用量を 1 日 1,500 mg に設定したのは，CCL の用法が通常 1 日 750 mg を分 3，重症例や分離菌の感受性が比較的低い症例には 1 日 1,500 mg を分 3 とされており，複雑性尿路感染症は後者に該当すると考えられること，持続性 CCL と CCL の複雑性尿路感染症に対する比較試験[3] で両剤とも 1,500 mg の投与量であったことなどの理由によっている。一方，被験薬 7432-S の投与量を CCL の 1/5 量に当たる 1 日 300 mg に設定したのは，7432-S 100 mg 投与時の血漿中濃度および尿中濃度は CCL 500 mg 投与時のそれらよりも低いものの，尿路感染症の主要起炎菌に対する 7432-S の MIC 分布は CCL より 4～5 管優れていること，今回の二重盲検比較試験に先がけて行った一般臨

Table 1. Department of Urology and doctors taking part in the study

Institution	Doctors
Sapporo Medical College	YOSHIAKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE, KIYOTAKA OHMURA
Japan Red Cross Asahikawa Hospital	AKIO HONMA, MASAFUMI MIYAKE
Muroran Municipal General Hospital	HIROSHI MARUTA, NAOKI ITO
Akita University, School of Medicine	SEIGI TSUCHIDA, TADASHI NISHIMOTO, TAKASHI MORITA
Hiraga General Hospital	HITOSHI TAKADA
Senboku General Hospital	SHIN-ICHI ICHIKAWA
Akita City General Hospital	SHUHEI SASAKI
Tohoku University, School of Medicine	SEIICHI ORIKASA, SENJI HOSHI, YASUYOSHI SUZUKI, YASUO FUKUSHI, SEIICHI TOYOTA, SHINNOSUKE KATOH
Faculty of Medicine, Tokyo University	TADAO NIIJIMA, YOSHIO ASO, HIROICHI KISHI, TAKASHI TOMINAGA, HIROYUKI ASAKAGE
Doai Memorial Hospital	TSUYOSHI KAWAMURA, MIKIO KANAMURA
Musashino Red Cross Hospital	HIROSHI NITOH, MASAYA OSHI
Saitama Central Hospital	YASUNORI ISHII
Mitsui Memorial Hospital	YOJI NISHIMURA, MASAHARU NIIZUMA
Tokyo Metropolitan Toshima Hospital	MICHIO ASANO, YOSHIO ISHIDA
Tokyo Kyosai Hospital	ISAO SAITO
Jikei University, School of Medicine	TOYOHEI MACHIDA, HIROSHI KIYOTA, HIROKAZU GOTO
Tokai University, School of Medicine	NOBUO KAWAMURA, TOSHIFUMI KAWASHIMA
Tokai University Tokyo Hospital	MASAAKI OHKOSHI, KAZUO MATSUSHITA
Tokai University Ohiso Hospital	KEISHI OKADA
Fujita Gakuen University, School of Medicine	YORIO NAIDE
Hiratsuka Municipal Hospital	KEIZO SUZUKI, MASAKI HORIBA
Fukui Medical School	YASUO SHIMIZU, YUKISHIGE ISOMATSU
Kanazawa University, School of Medicine	HARUO HISAZUMI, TOSHIMITSU MISAKI
Gifu University School of Medicine	YUKIMICHI KAWADA, YOSHIHITO BAN, SATORU ISHIHARA
Takayama Red Cross Hospital	YOSHINORI HUZIMOTO
Kobe University, School of Medicine	SADAO KAMIDONO, SOICHI ARAKAWA
Kobe National Hospital	JOJI ISHIGAMI, KEIICHI UMEZU
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	HIDEO OSHIMA
Nishiwaki City Hospital	NOBUO KATAOKA
Himeji Red Cross Hospital	OSAMU TOMIOKA
Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	CHOZO YASUMURO, KOZI HIKOSAKA
Miki City Hospital	HIROSHI YAMAZAKI
Hara Genitourinary Hospital	SHINJI HARA, HIROSHI OMAE
Kansai Rosai Hospital	KUNEI HIROOKA
Mita・Terasoma Urological Clinic	TOSHIHIKO MITA
Okayama University, School of Medicine	HIROYUKI OHMORI, HIROMI KUMON, RYOUJI NASU
Okayama City Hospital	KATSUICHI NANBA
Okayama Red Cross Hospital	ATSUSHI KONDO, KATSUYOSHI KONDO
Tsuyama Central Hospital	TERUAKI AKAEDA
Hiroshima University, School of Medicine	TSUGURU USUI, HIROSHI NAKANO, HIROYUKI MORIYAMA
Chuden Hospital	TAIJI KITANO
Tokushima University, School of Medicine	KAZUO KUROKAWA, SUSUMU KAGAWA, KENZO UEMA
Takamatsu Red Cross Hospital	AKIO IMAGAWA
Kyushu University, Faculty of Medicine	JOICHI KUMAZAWA, TETSURO MATSUMOTO, NOBUO OGATA, MASATOSHI TANAKA
Saiseikai Yahata Hospital	SHIN-ICHI SATO, YASUSHI YAMADA
Shinnittetsu Yahata Hospital	HIROYUKI NAGAYOSHI, HARUKA HIRANO
Kyushu Kosei Nenkin Hospital	TETSUO OMOTO
Kyushu Rosai Hospital	KENJI ITO
Sanshinkai Hara Hospital	SANSHIN HARA, KAZUYUKI SAGIYAMA, HAJIME NAKASU
Saga Medical School	ZENJIRO MASAKI, SEIICHI NAKAMUTA, SHIN-ICHIRO KOMINE
Kurume University, School of Medicine	KOHSAKU ETO, SHINSHI NODA
Ohmuta City Hospital	NOBUYUKI YOSHITAKE
Kurume First Hospital	SHOGO UEDA
Faculty of Medicine, Kagoshima University	YOSHITADA OHI, NICHIRO SAKAMOTO, TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA
Miyakonojo National Hospital	AKINORI HANAFUSA

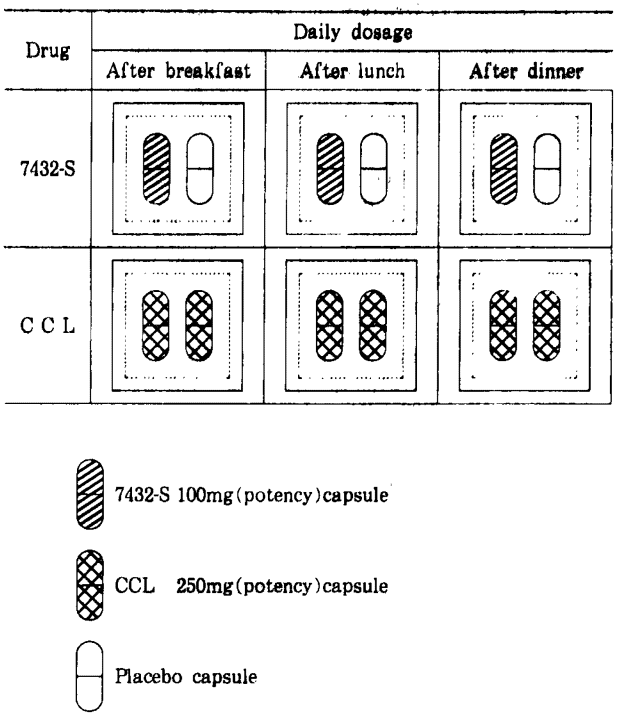


Fig. 2. Dosage schedule.

床試験で，複雑性尿路感染症に対して 7432-S 300 mg 投与の症例数が最も多く（76.6%：160/209），またその治療成績も 58.8%（UTI 薬効評価基準による判定）と満足すべき結果であり，安全性の面で問題がなかったことなどを考慮したことによっている。

投与期間は UTI 薬効評価基準に準じて 5 日間とした。

他の抗菌剤，ステロイド剤，消炎鎮痛剤など尿路感染症の治療に影響を与える薬剤の併用は禁止した。

なお，試験薬は各施設の患者受診順に薬剤番号の若い順に投与することとした。

5．検査および経過観察

UTI 薬効評価基準に準拠し，自覚症状の観察，尿検査および尿細菌培養検査を原則として投与開始日と 5 日間投与後に行った。臨床検査については投与開始前・後に実施し，試験期間中の自他覚的副作用の有無についても観察を行った。尿中細菌数は各施設で定量培養またはウリカルト（第一化学薬品）を用いて総菌数を測定し，細菌の分離同定は佐賀医科大学微生物学教室へ検体を送付して集中的に行うとともに各施設でも極力実施し，参考とした。また，分離菌に対する 7432-S と CCL の MIC は日本化学療法学会標準法にしたがい，接種菌量は 10^6cfu/ml，薬剤濃度は 0.05～200 μg/ml の 13 段階濃度でキーコード開封前に佐賀医科大学微生物学教室で一括測定した。

6．効果および有用性の判定

1）主治医判定

自他覚症状および尿所見の改善度を指標とし，主治医の判断により 5 日間投与後（投与終了時）に著効，有効，やや有効，無効の 4 段階で効果判定を行った。有用性の評価は臨床効果と副作用を考慮し，従来の経口用セフェム剤とも比較した上で，「非常に不満」から「非常に満足」を結ぶ 100 mm 直線上に主治医の判断で「/」印を記載し，この「/」印の位置の「非常に不満」からの mm 数を小委員会で測定し，その長さで判定した。

2）委員会判定

小委員会では，キーコードの開封前に投与前および 5 日間投与後のデータから，UTI 薬効評価基準に準拠して，膿尿に対する効果，細菌尿に対する効果，総合臨床効果および細菌学的効果の判定を行った。

膿尿は正常化，改善，不変の 3 段階で，細菌尿は陰性化，減少，菌交代，不変の 4 段階でそれぞれ判定し，それらの組み合わせにより総合臨床効果を著効，有効，無

効の3段階で判定した。細菌学的効果は，分離菌株ごとに消失または存続のいずれかで判定し，投与前に認められなかった菌種が投与後に認められた場合はこれを投与後出現菌とした。

7．採用および除外判定

小委員会がキーコードの開封前に全症例について検討を行い，下記の除外規定に基づき症例の採否を決定した。

①対象患者条件に反する症例
②直前の治療で7432-SまたはCCLが投与された症例
③妊娠および授乳中の婦人
④セフェム系またはペニシリン系薬剤に対するアレルギー既往歴を有する症例
⑤重篤な肝・腎機能障害を有する症例
⑥服薬規定に合わない症例
⑦抗菌剤など薬効判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を併用した症例
⑧所定の検査・観察日に所定の検査・観察を行わなかった症例
⑨副作用などで試験を中止した症例
⑩起炎菌が緑膿菌や*Yeast*である症例
⑪その他小委員会が除外すべきと認めた症例

8．キーコード開封およびデータの解析

全評価対象の解析とともに，本剤はグラム陰性菌に強い抗菌力を有しているという特性を勘案して，グラム陰性菌症例のみの解析も併せて実施することを予め定めた。

データの解析は，キーコードの開封前にコントローラーと小委員会の間で協議された解析項目にしたがって実施した。検定にはデータの特性に応じてカイ二乗検定，直接確率計算法あるいはMann-WhitneyのU検定を用いた。検定の有意水準は0.05とし，図表中には有意差が認められた場合は＊印を，有意差が認められない場合はN.S.で示すとともに有意確率を（　）内に示した。

試験終了後，コントローラー，小委員会および参加施設の代表者の立合いのもとに，小委員会が提示した症例の採否の取り扱い，副作用および臨床検査値異常症例の取り扱いの妥当性について検討し，出席者全員の異議がないことを確認した上でキーコードが開封された。

なお，試験期間中に緊急用のキーコードが開封された症例は1例もなかった。

Ⅱ．成　　績

1．品質試験

試験前および終了後の7432-SおよびCCLの含量はTable 2に示した。

京都薬科大学微生物教室における試験開始前および終了後の薬剤含量試験成績はそれぞれ7432-Sが98.7%と100.6%，CCLが99.3%と99.8%で，両剤とも規格に合致していた。また，両剤のプラセボには主薬が含まれていないことも確認された。さらに性状，重量偏差試験，崩壊試験または溶出試験においても試験開始前と終了後で問題となる変化はみられなかった。

2．検討症例

検討症例数はFig. 3に示す通り7432-S群161例，CCL群162例の計323例であった。このうち7432-S群の43例とCCL群の51例，計94例（29.1%）は，Table 3に示す理由で効果判定対象から除外し，残りの7432-S群118例，CCL群111例の計229例を効果判定の評価対象とした。なお採否の判定に際し，投与前は－1日目の観察がある症例，投与後は4日目の観察がある症例あるいは5日間服薬しその後他抗生剤の服薬がなく6日目の観察がある症例も採用した。

副作用は，投与開始日以降来院せず調査不能であった両薬剤群の各1例を除く321例（7432-S群160例，CCL群161例）を評価の対象とした。

有用性は，効果および副作用の検討が行われた7432-S群118例，CCL群111例の計229例について検討した。

3．対象患者の背景因子

効果判定の対象229例の背景因子および投与前の検査所見の分布を検討した。

Table 4に示すとおり，性，年齢，体重，診断名，疾患病態群別，感染状況，基礎疾患，入院・外来，直前の化学療法の有無の分布に両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

投与前の自覚症状，他覚所見の程度に関してはTable 5に示すとおり，発熱，排尿痛，頻尿，残尿感，膿尿，菌量の程度の分布に両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

投与前の尿中分離菌の分布はTable 6に示したとおり両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。単独菌感染例では両薬剤群とも*E. coli*の分離例が最も多く，次いで*Enterococcus faecalis*，*Staphylococcus epidermidis*，*Serratia marcescens*などが多く分離された。グラム陽性菌（GPC）単独感染は7432-S群33例，CCL群26例，グラム陰性菌（GNR）単独感染は7432-S群65例，CCL群66例，複数菌感染は7432-S群20例，CCL群19例であった。

投与前の尿中分離菌に対する7432-SおよびCCLのMIC分布をFig. 4に示した。

Table 2. Analysis of contents of test drugs

	7432-S contents/capsule (%)	CCL contents/capsule (%)
Before	98.7mg (98.7%)	248.3mg (99.3%)
After	100.6mg (100.6%)	249.4mg (99.8%)

7432-S : 100mg
CCL : 250mg

Table 3. Reasons for exclusion and drop-out from evaluation of clinical efficacy

Reason	7432-S	CCL
Exclusion		
Bacteriuria less than 10^4 cfu/ml	20	34
Infection of YLO	7	2
Infection of *P. aeruginosa*	7	8
Catheter indwelling		2
Disease other than target infection		3
Severe renal dysfunction		1
Pyuria less than 5 cells/hpf	1	
Not examined according to protocol	1	
Treatment doubled by mistake	1	
Drop-out		
Discontinuation due to side effects	2	1
No visit after first consultation	1	
Error in dosage	1	
No consultation on the appointed day	1	
No examination at the post-do	1	
Total	43	51

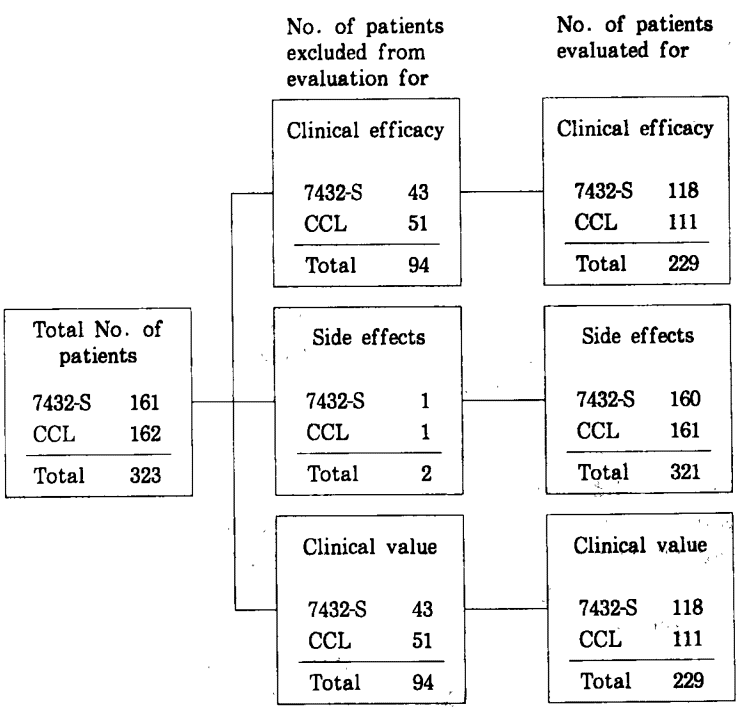


Fig. 3. Specifications of patients studied.

Table 4. Patients' characteristics

Characteristics		All patients			Patients infected by GNR		
		7432-S	CCL	Statistical test	7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients		118	111		69	69	
Sex	Male	72	67	NS	36	39	NS
	Female	46	44	(p≒1.00)	33	30	(p=0.733)
Age(years)	16-19		1				
	20-29	2	1		1		
	30-39	4	6		2	3	
	40-49	8	7	NS	7	6	NS
	50-59	11	15	(p=0.365)	8	11	(p=0.900)
	60-69	34	29		22	19	
	70-79	44	42		21	24	
	80-	15	10		8	6	
Body weight (kg)	-39	2	1		1	1	
	40-49	20	23		12	15	
	50-59	25	22	NS	15	15	NS
	60-69	18	10	(p=0.645)	14	5	(p=0.675)
	70-79	8	3		5	2	
	Unknown	45	52		22	31	
Diagnosis	Cystitis	94	91	NS	51	58	NS
	Pyelonephritis	24	20	(p=0.738)	18	11	(p=0.210)
UTI group	G-2	9	5		6	3	
	G-3	22	16	NS	18	11	NS
	G-4	67	71	(p=0.568)	41	52	(p=0.247)
	G-6	20	19		4	3	
Type of infection	Monomicrobial infection	98	92	NS	65	66	NS
	Polymicrobial infection	20	19	(p≒1.00)	4	3	(p≒1.00)
Underlying disease	Benign prostatic hypertrophy	34	25		17	13	
	Neurogenic bladder	15	27		10	21	
	Renal calculus	14	11		12	4	
	Urethral stricture	5	4	NS	4	3	NS
	Tumor of the bladder	8	9	(p=0.140)	4	6	(p=0.157)
	Prostatic cancer	6	10		2	5	
	Others	18	7		8	6	
	Combination of underlying disease	18	18		12	11	
Status	In-patient	34	23	NS	22	13	NS
	Out-patient	84	88	(p=0.171)	47	56	(p=0.117)
Chemotherapy just before treatment	+	100	96	NS	60	60	NS
	-	18	14	(p=0.571)	9	8	(p≒1.00)
	Unknown		1			1	

Table 5. Subjective symptoms before treatment

Symptom		All patients			Patients infected by GNR		
		7432-S	CCL	Statistical test	7432-S	CCL	Statistical test
Fever	<37℃	111	104	NS (p=0.927)	63	63	NS (p=0.969)
	37℃	4	6		3	5	
	38℃	3			3		
	≧39℃		1			1	
Micturition pain	−	68	68	NS (p=0.733)	39	38	NS (p=0.665)
	+	33	26		21	17	
	++	13	16		7	14	
	+++	3	1		2		
	Unknown	1					
Pollakisuria	−	58	58	NS (p=0.434)	34	33	NS (p=0.993)
	+	34	35		22	23	
	++	18	17		9	13	
	+++	7	1		4		
	Unknown	1					
Sense of retention	−			NS (p=0.902)		3	−
	+	1	4				
	++	2	1				
	+++		2			2	
	Unknown	115	104		69	64	
Pyuria	±	6	4	NS (p=0.212)	4	1	NS (p=0.193)
	+	22	29		10	15	
	++	40	40		22	30	
	+++	50	38		33	23	
Bacteriuria	10^4	15	12	NS (p=0.528)	5	3	NS (p=0.768)
	10^5	27	20		14	13	
	10^6	30	34		16	19	
	10^7	45	45		34	34	
	10^8	1					

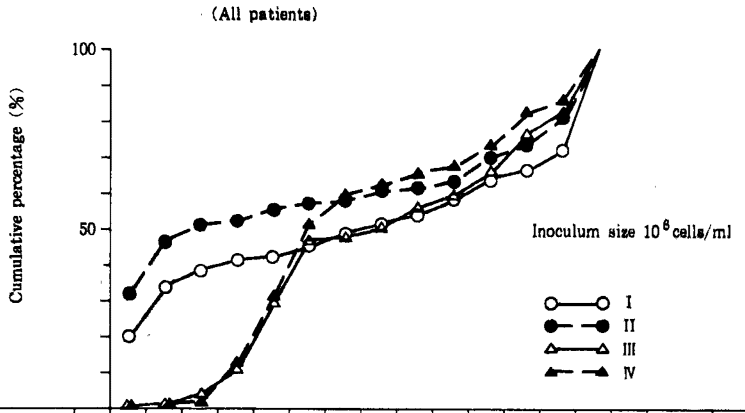
全症例およびグラム陰性菌症例ともに，7432-S群とCCL群から分離された菌株に対するCCLのMIC分布（Fig. 4とⅢとⅣ）には有意差は認められなかったが，7432-SのMIC分布（Fig. 4のⅠとⅡ）に有意差が認められた。すなわち，7432-Sに対してCCL群の分離株の方が7432-S群のそれに比べてMIC 0.05 μg/mlの感性株が多く，逆にMIC>200 μg/mlの耐性株が少なかった。この原因としては，CCL群と比べて7432-S群には7432-Sが強い抗菌力を示す *E. coli* が少なく，また元来耐性の *E. faecalis* が多かったことによるものと考えられた（Table 6，Table 12）。このことは多少7432-S群に不利となる可能性があったが，解析上とくに配慮は加えなかった。

4．臨床効果

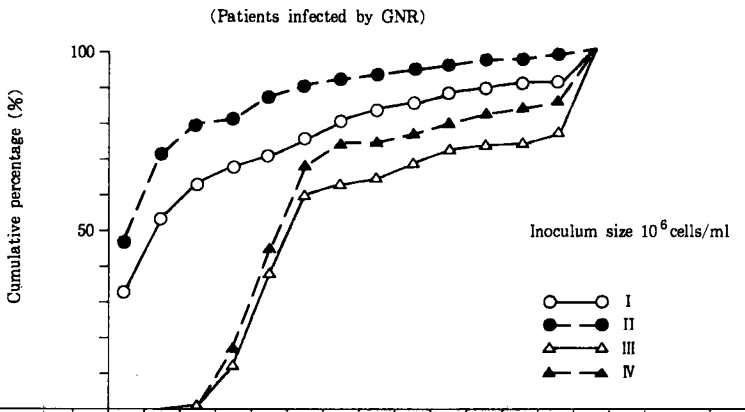
1）総合臨床効果

UTI薬効評価基準に基づいて小委員会が判定した総合臨床効果をTable 7に示した。

全症例では7432-S群は118例中著効40例（33.9



MIC of	Treatment group		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	Total	Statistical test	Unknown
7432-S	7432-S	I	24	16	6	3	1	4	4	3	3	5	6	3	7	32	117	*	23
	CCL	II	38	17	6	1	4	2	1	3	1	2	8	5	8	22	118	(p=0.044)	15
CCL	7432-S	III	1	1	3	8	22	20	2	3	6	4	8	12	6	21	117	NS	23
	CCL	IV	1		1	13	22	25	9	4	3	2	7	12	3	16	118	(P=0.280)	15



MIC of	Treatment group		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	Total	Statistical test	Unknown
7432-S	7432-S	I	21	13	6	3	2	3	3	2	1	2	1	1		6	64	*	9
	CCL	II	32	17	6	1	4	2	1	1	1	1	1		1	1	69	(p=0.023)	3
CCL	7432-S	III			1	7	16	14	2	1	3	2	1		2	15	64	NS	9
	CCL	IV				12	19	16	4		2	2	2	1	1	10	69	(P=0.215)	3

Fig. 4. Sensitivity distribution of organisms isolated from urine before treatment.

%), 有効 32 例 (27.1%), 無効 46 例 (34.0%) で, 著効と有効を合せた率 (以下, 有効率とする) は 61.0%, CCL 群では 111 例中著効 50 例 (45.0%), 有効 39 例 (35.1%), 無効 22 例 (19.8%) で, 有効率は 80.2% と, 有意に CCL 群の有効率が高かった。

グラム陰性菌症例では 7432-S 群 69 例中著効 29 例 (42.0%), 有効 24 例 (34.8%), 無効 16 例 (23.2%) で, 有効率は 76.8%, CCL 群 69 例中著効 35 例 (50.7%), 有効 20 例 (29.0%), 無効 14 例 (20.3%) で, 有効率は 79.7% であり, 両薬剤群間に有意差は認められ

Table 6. Organisms isolated from urine before treatment

Organism			All patients			Patients infected by GNR		
			7432-S	CCL	Statistical test	7432-S	CCL	Statistical test
Monomicrobial infection	GPC	*S. aureus*		1	NS (p=0.670)	–	–	NS (p=0.408)
		S. epidermidis	11	13		–	–	
		E. faecalis	16	8		–	–	
		E. faecium	3	1		–	–	
		Other GPC	3	3		–	–	
	GNR	*E. coli*	30	40		30	40	
		S. marcescens	10	7		10	7	
		S. liquefaciens	4			4		
		Klebsiella sp.	6	7		6	7	
		Enterobacter sp.	5	4		5	4	
		Citrobacter sp.	2	1		2	1	
		P. mirabilis	3	2		3	2	
		Other *Proteus*		2			2	
		Other GNR	5	3		5	3	
Polymicrobial infection	GPC + GPC		3	3		–	–	
	GPC + GNR		11	11		–	–	
	GNR + GNR		4	3		4	3	
	More than 2 organisms		2	2		–	–	
Total			118	111		69	69	

Table 7. Overall clinical efficacy

Drug	All patients					Patients infected by GNR				
	Overall clinical efficacy			No. of patients	Statistical test	Overall clinical efficacy			No. of patients	Statistical test
	Excellent	Moderate	Poor			Excellent	Moderate	Poor		
7432-S	40	32	46	118	U-test * (p=0.007)	29	24	16	69	U-test NS (p=0.360)
	61.0%					76.8%				
CCL	50	39	22	111	Excellent + Moderate * (p=0.002)	35	20	14	69	Excellent + Moderate NS (p=0.837)
	80.2%					79.7%				

なかった。

疾患病態群別の総合臨床効果（Table 8）をみると，全症例では第4群すなわち，単独菌感染の下部尿路感染症例での有効率は7432-S群が64.2%（43/67）に対しCCL群は87.3%（62/71）と有意にCCL群が高かったが，グラム陰性菌症例では第2，3，4，6群いずれにおいても有意差は認められなかった。

菌種別の総合臨床効果をTable 9に示した。

Table 8. Overall clinical efficacy by the type of infection

Type of infection		Drug	All patients: Overall clinical efficacy			No. of patients	Statistical test (Excellent + Moderate)	Patients infected by GNR: Overall clinical efficacy			No. of patients	Statistical test (Excellent + Moderate)
			Excellent	Moderate	Poor			Excellent	Moderate	Poor		
Monomicrobial infection	G-2	7432-S		5	4	9	NS (p≒1.00)		3	3	6	NS (p≒1.00)
			55.6%					50.0%				
		CCL		3	2	5			1	2	3	
			60.0%					33.3%				
	G-3	7432-S	6	11	5	22		4	9	5	18	
			77.3%					72.2%				
		CCL	5	7	4	16		4	4	3	11	
			75.0%					72.7%				
	G-4	7432-S	30	13	24	67	* (p=0.002)	24	11	6	41	NS (p≒1.00)
			64.2%					85.4%				
		CCL	37	25	9	71		30	14	8	52	
			87.3%					84.6%				
Polymicrobial infection	G-6	7432-S	4	3	13	20	NS (p=0.113)	1	1	2	4	NS (p≒1.00)
			35.0%					50.0%				
		CCL	8	4	7	19		1	1	1	3	
			63.2%					66.7%				

単独菌感染例では，グラム陽性菌小計での有効率が7432-S群 42.4%（14/33），CCL群 92.3%（24/26）と CCL 群の有効率が高かった。菌種別にみると *E. faecalis* での有効率が7432-S群 18.8%（3/16），CCL群 100%（8/8）と両薬剤群間の差が最も大きく，有意差が認められた。グラム陰性菌では 7432-S群 78.5%（51/65），CCL群 80.3%（53/66）であり，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

混合感染例ではグラム陽性菌関与が大きく，7432-S群 35.0%（7/20），CCL群 63.2%（12/19）であったが，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2）細菌尿に対する効果（Table 10）

全症例では，7432-S群は 118 例中陰性化 62 例（52.5%），減少 3 例（2.5%），菌交代 23 例（19.5%），不変 30 例（25.4%）に対し，CCL群では 111 例中陰性化 82 例（73.9%），減少 2 例（1.8%），菌交代 8 例（7.2%），

Table 9. Organisms isolated from urine before treatment

Organism			Drug	All patients					
				No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate(%)	Statistical test
Monomicrobial infection	GPC	*S.epidermidis*	7432-S	11	4	4	3	72.7	NS (p=0.388)
			CCL	13	5	8		100	
		E.faecalis	7432-S	16	2	1	13	18.8	* (p=0.001)
			CCL	8	3	5		100	
		Others	7432-S	6	2	1	3	50.0	NS (p=0.768)
			CCL	5		3	2	60.0	
		Sub-total	7432-S	33	8	6	19	42.4	* (p=0.005)
			CCL	26	8	16	2	92.3	
	GNR	*E.coli*	7432-S	30	17	11	2	93.3	NS (p=0.480)
			CCL	40	26	12	2	95.0	
		S.marcescens	7432-S	10	2	4	4	60.0	NS (p=0.752)
			CCL	7	2	1	4	42.9	
		Klebsiella sp.	7432-S	6	4	2		100	NS (p=0.511)
			CCL	7	4	1	2	71.4	
		Enterobacter sp.	7432-S	5	1	1	3	40.0	NS (p=0.786)
			CCL	4	1	1	2	50.0	
		Others	7432-S	14	4	5	5	64.3	NS (p=0.635)
			CCL	8	1	4	3	62.5	
		Sub-total	7432-S	65	28	23	14	78.5	NS (p=0.412)
			CCL	66	34	19	13	80.3	
Polymicrobial infection	GPC + GPC		7432-S	3	1	1	1	66.7	-
			CCL	3	1	1	1	66.7	
	GPC + GNR		7432-S	11	2	2	7	36.4	NS (p=0.162)
			CCL	11	5	2	4	63.6	
	GNR +GNR		7432-S	4	1		3	25.0	NS (p=0.307)
			CCL	3	2		1	66.7	
	More than 2 organisms		7432-S	2			2	0.0	NS (p=0.317)
			CCL	2		1	1	50.0	
	Sub-total		7432-S	20	4	3	13	35.0	NS (p=0.076)
			CCL	19	8	4	7	63.2	

□ indicates data in patients infected by GNR

Table 10. Effect on bacteriuria

Group	Drug	No. of patients	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical test
All patients	7432-S	118	62(52.5%)	3(2.5%)	23(19.5%)	30(25.4%)	U-test * (p=0.003)
	CCL	111	82(73.9%)	2(1.8%)	8(7.2%)	19(17.1%)	Eliminated * (p=0.003)
Patient infected by GNR	7432-S	69	44(63.8%)	3(4.3%)	16(23.2%)	6(8.7%)	U-test NS (p=0.598)
	CCL	69	50(72.5%)	1(1.4%)	5(7.2%)	13(18.8%)	Eliminated * (p=0.013)

Table 11. Effect on pyuria

Group	Drug	No. of patients	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical test
All patients	7432-S	118	55(46.6%)	9(7.6%)	54(45.8%)	U-test NS (p=0.522)
	CCL	111	56(50.5%)	9(8.1%)	46(41.4%)	Cleared NS (p=0.598)
Patients infected by GNR	7432-S	69	37(53.6%)	5(7.2%)	27(39.1%)	U-test NS (p=0.721)
	CCL	69	39(56.5%)	5(7.2%)	25(36.2%)	Cleared NS (p=0.864)

不変 19 例（17.1%）であり，両薬剤群間に有意差が認められた。とくに 7432-S 群では菌交代例が多かった。

グラム陰性菌症例においては有意差は認められなかったが，陰性化率で有意差が認められた。また，全症例の場合と同様に菌交代例が 7432-S 群に多かったが，不変例は CCL 群に多かった。

3）膿尿に対する効果（Table 11）

全症例では，7432-S 群は 118 例中正常化 55 例（46.6%），改善 9 例（7.6%），不変 54 例（45.8%）に対し，CCL 群では 111 例中正常化 56 例（50.5%），改善 9 例（8.1%），不変 46 例（41.4%）であり，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

グラム陰性菌症例でもほぼ同様な傾向を示し，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4）細菌学的効果

a）菌種別細菌学的効果（Table 12）

全症例から分離された菌株数は 7432-S 群 140 株，CCL 群 133 株であり，消失率は 7432-S 群 73.6%，CCL 群 82.7%であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。菌種別の内訳をみると，7432-S の抗菌力が弱い *E. faecalis* が菌株数も多く，消失率は 7432-S 群 26.1%に対し CCL 群は 100%であり，両薬剤群間に有意差が認められた。このことが反映し，グラム陽性菌小計でも 7432-S 群 50.9%に対し CCL 群 87.2%で，両薬剤群間に有意差が認められた。一方，7432-S が強い抗菌力を示すグラム陰性菌小計での消失率は 7432-S 群 88.2%（75/85），CCL 群 80.2%（69/86）と有意差は認められなかったものの，7432-S 群の消失率が 8.0%高かった。とくに *S. marcescens* においては 7432-S 群 90.0%（9/10），CCL 群 37.5%（3/8）で有意差が認められた。

グラム陰性菌症例での成績は全症例でのグラム陰性菌の場合と類似した成績であった。すなわち，分離菌株合計の消失率は 7432-S 群 89.0%（65/73），CCL 群 80.6%（58/72）で有意差は認められなかったものの 7432-S 群の消失率が 8.4%高く，*S. marcescens* においては 7432-S 群の消失率が有意に高かった。

b）分離菌の MIC と細菌学的効果との関係（Table 13）

MIC が測定されたのは 7432-S 群 140 株中 117 株，CCL 群 133 株中 118 株であり，それらの MIC 分布と細菌学的効果を Table 13 に示した。

MIC>200 μg/ml の菌株の率は 7432-S 群 27.4%（32/117），CCL 群 13.6%（16/118）と 7432-S 群に多く，このうち 7432-S 群では 32 株中 25 株（78.1%）がグラム陽性菌，CCL 群では 16 株中 14 株（87.5%）がグラム陰性菌であった。7432-S 群では *E. faecalis*，*S. epidermidis* が，CCL 群では *S. marcescens* が多かった。

Table 12. Bacteriological response

	Organism	Drug	All patients: No. of strains	All patients: Eradicated	All patients: Statistical test	Patients infected by GNR: No. of strains	Patients infected by GNR: Eradicated	Patients infected by GNR: Statistical test
GPC	*S.aureus*	7432-S	4	2(50.0%)	NS			
		CCL	2	2(100 %)	(p=0.467)			
	S.epidermidis	7432-S	19	15(78.9%)	NS			
		CCL	20	19(95.0%)	(p=0.182)			
	E.faecalis	7432-S	23	6(26.1%)	*			
		CCL	15	15(100 %)	(p=near 0)			
	E.faecium	7432-S	4	1(25.0%)	NS			
		CCL	2	0(0.0%)	(p≒1.000)			
	Others	7432-S	5	4(80.0%)	NS			
		CCL	8	5(62.5%)	(p≒1.000)			
	Sub-total	7432-S	55	28(50.9%)	*			
		CCL	47	41(87.2%)	(p=near 0)			
GNR	*E.coli*	7432-S	36	36(100 %)	NS	32	32(100 %)	NS
		CCL	42	39(92.9%)	(p=0.245)	40	37(92.5%)	(p=0.114)
	S.marcescens	7432-S	10	9(90.0%)	*	10	9(90.0%)	*
		CCL	8	3(37.5%)	(p=0.043)	8	3(37.5%)	(p=0.043)
	S.liquefaciens	7432-S	4	2(50.0%)	NS	4	2(50.0%)	
		CCL	1	0(0.0%)	(p≒1.000)		(%)	
	Klebsiella sp.	7432-S	11	10(90.9%)	NS	9	8(88.9%)	NS
		CCL	11	9(81.8%)	(p≒1.000)	9	7(77.8%)	(p=0.527)
	Enterobacter sp.	7432-S	7	3(42.9%)	NS	6	3(50.0%)	NS
		CCL	6	5(83.3%)	(p=0.266)	5	4(80.0%)	(p=0.303)
	Citrobacter sp.	7432-S	2	2(100 %)	NS	2	2(100 %)	NS
		CCL	2	2(100 %)	(p=1.000)	2	2(100 %)	(p=1.000)
	P.mirabilis	7432-S	4	3(75.0%)	NS	2	2(100 %)	NS
		CCL	4	3(75.0%)	(p=1.000)	1	1(100 %)	(p=1.000)
	Other *Proteus*	7432-S		(%)	-		(%)	-
		CCL	3	1(33.3%)		3	1(33.3%)	
	Others	7432-S	11	10(90.9%)	NS	8	7(87.5%)	NS
		CCL	9	7(77.8%)	(p=0.566)	4	3(75.0%)	(p=0.583)
	Sub-total	7432-S	85	75(88.2%)	NS	73	65(89.0%)	NS
		CCL	86	69(80.2%)	(p=0.208)	72	58(80.6%)	(p=0.154)
Total		7432-S	140	103(73.6%)	NS	73	65(89.0%)	NS
		CCL	133	110(82.7%)	(p=0.080)	72	58(80.6%)	(p=0.154)

MIC と菌消失率との関係をみると 7432-S 群では MIC≧100 μg/ml, CCL 群では >200 μg/ml になると菌消失率が低くなる傾向が認められた。

c）投与後出現菌（Table 14）

全症例およびグラム陰性菌症例いずれにおいても *E. faecalis*, *S. epidermidis* を主としたグラム陽性菌の出現が 7432-S 群に多かった。

5）自覚症状に対する効果（Table 15）

発熱，排尿痛，頻尿に対する効果では，全症例およびグラム陰性菌症例のいずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

6）主治医判定（Table 16）

主治医判定は小委員会で判定した総合臨床効果の結果（Table 7）と類似していた。すなわち，全症例での有効率は 7432-S 群 66.1% (78/118), CCL 群 76.4% (87/111) であり，有意に CCL 群が高かった。しかし，グラム陰性菌症例では 7432-S 群 75.4% (52/69), CCL 群 76.8% (53/69) であり，両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5．副作用および臨床検査値異常

主治医が試験薬との因果関係を否定しなかった副作用は，7432-S 群では 160 例中 5 例 (3.1%), CCL 群では 161 例中 5 例 (3.1%) であり，発生率において両薬剤群間に有意差は認められなかった。副作用の内容も特異なものは認められなかった（Table 17)。副作用発現症例の詳細を Table 18 に示した。

Table 13. Susceptibility distribution of isolated organisms and bacteriological response

	Organism	Drug	MIC(μg/ml) (Inoculum size:10^6 cells/ml)													
			0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
GPC	*S.epidermidis*	7432-S	1/1		1/1	1/1	1/1	5/5	2/3	1/1	2/2	0/1	5/5		0/1	6/7
		CCL								4/4			1/1	1/1		
	E.faecalis	7432-S												0/1	1/3	5/13
		CCL											3/3	9/9	1/1	
	Others	7432-S						2/2	1/1		1/1	1/1		1/1	2/2	1/5
		CCL												1/1		0/2
	Sub-total	7432-S	1/1		1/1	1/1	1/1	7/7	3/4	1/1	2/2	1/2	5/5	1/2	3/6	12/25
		CCL								4/4	1/1		4/4	11/11	1/1	0/2
GNR	*E.coli*	7432-S	12/12	13/13	3/3	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1					
		CCL				6/6	17/18	13/14	1/1		1/1		1/1			
	Klebsiella sp.	7432-S	7/7	1/1								0/2				2/2
		CCL				3/3	3/3	3/3								
	Enterobacter sp.	7432-S		1/1	1/1				1/1			0/1	0/1			0/2
		CCL				2/2										2/3
	Citrobacter sp.	7432-S			0/1				1/1					1/1		
		CCL				1/1		1/1								1/2
	Serratia sp.	7432-S	3/3	1/1		1/1		2/2	1/1	0/1		1/1			1/1	1/1
		CCL									1/1			1/1		1/6
	P.mirabilis	7432-S	2/2													
		CCL							2/2							
	Others	7432-S			1/1			0/1	1/1			1/1				2/2
		CCL							0/1				2/2		2/2	2/3
	Sub-total	7432-S	24/24	16/16	5/6	3/3	1/1	3/4	4/4	1/2	1/1	2/3	0/1	1/1	1/1	5/7
		CCL				12/12	20/21	17/18	4/5		2/2	0/2	3/3	1/1	2/2	6/14
Total		7432-S	24/24 (100.0)	16/16 (100.0)	5/6 (83.3)	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)	2/3 (66.7)	3/3 (100.0)	3/5 (60.0)	5/6 (83.3)	2/3 (66.7)	4/7 (57.1)	17/32 (53.1)
		CCL	1/1 (100.0)		1/1 (100.0)	13/13 (100.0)	21/22 (95.5)	24/25 (96.0)	7/9 (77.8)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	0/2 (0.0)	7/7 (100.0)	12/12 (100.0)	3/3 (100.0)	6/16 (37.5)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

臨床検査値の異常変動については，投与前3日以内と投与後3日以内に検査を行い主治医が試験薬との因果関係を否定しなかったものをとり上げた。異常のみられた検査項目と例数を Table 19 に示した。臨床検査値の異常変動は 7432-S 群 115 例中 5 例（4.3%），CCL 群 105 例中 2 例（1.9%）であり，両薬剤群間に有意差は認められなかった。種類としては S-GOT，S-GPT，Al-P，総および間接ビリルビン値の上昇等肝機能に関するものであり，特異なものは認められなかった。臨床検査値の異常変動例の詳細を Table 20 に示したが，重篤な変動例は認められなかった。

6．有用性

主治医による有用性判定結果を Table 21 に示した。

「非常に満足」のスコアを 100 とし，「非常に不満」のスコアを 0 とし，そのスコアの分布を Table 21 に示したが，全症例およびグラム陰性菌症例において両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Ⅲ．考　　察

近年の抗菌剤の開発には目覚ましいものがある。経口セフェム系抗生物質もなお相次いで開発されており，従来抗菌力を示さなかった *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* などのグラム陰性菌に対しても抗菌力を示す薬剤が開発されている。

7432-S は *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌および広範囲のグラ

Table 14. Organisms appearing after treatment

	Organism	All patients		Patients infected by GNR	
		7432-S	CCL	7432-S	CCL
GPC	*S.aureus*	1			
	S.epidermidis	13	1	9	1
	E.faecalis	14	6	10	4
	E.faecium	2		2	
	Others	3	2	3	
	Sub-total	33	9	24	5
GNR	*E.coli*		1		
	Citrobacter sp.	2	5		3
	Klebsiella sp.	4			
	Enterobacter sp.	2		1	
	S.marcescens	2		2	
	P.vulgaris		3		2
	P.aeruginosa	5	3	4	2
	Other *Pseudomonas*	3	1	2	1
	A.calcoaceticus	2		1	
	Others	2		1	
	Sub-total	22	13	11	8
Unknown organism		1			
YLO		1	1		1
Total		57	23	35	14

ム陰性菌に対して抗菌力を示すが，とくにグラム陰性菌に対する抗菌力は注射用第3世代セフェムなみの強い抗菌力を示す。この特性から複雑性尿路感染症に対する効果は充分に期待されるところである。全国規模の一般臨床試験の成績では同疾患に対して1日300 mg投与が最も多く試みられ，その有効率は58.8%（UTI薬効評価基準による判定）であった[1]。

そこで今回，著者らは本剤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ため，CCLを対照薬として比較試験を行った。

全症例での有効率は7432-S群61.0%（72/118），CCL群80.2%（89/111）であり，CCL群が有意に高かった。

しかし，7432-Sはグラム陽性菌のうち複雑性尿路感染症から分離されることの多い *E. faecalis* と *S. epidermidis* に対する抗菌力は弱く，*Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対する抗菌力が強いことが特徴であるので，試験実施要綱に予め定めておいたごとく，グラム陽性菌を除くグラム陰性菌症例のみでの解析も行った。その結果，グラム陰性菌症例のみでの総合臨床効果は7432-S 76.8%（53/69），CCL 79.7%（55/69）であり，両薬剤群間に有意差は認められなかっ

Table 15. Effect on symptoms

Group	Symptom	Drug	Resolved	Improved	Persisted	No. of patients	Statistical test *
All patients	Fever	7432-S	7			7	NS (p=0.317)
		CCL	6		1	7	
	Micturition pain	7432-S	41	3	5	49	NS (p=0.942)
		CCL	36	4	3	43	
	Pollakisuria	7432-S	35	12	12	59	NS (p=0.477)
		CCL	36	6	11	53	
Patients infected by GNR	Fever	7432-S	6			6	NS (p=1.000)
		CCL	6			6	
	Micturition pain	7432-S	25	2	3	30	NS (p=0.665)
		CCL	27	2	2	31	
	Pollakisuria	7432-S	25	5	5	35	NS (p=0.824)
		CCL	27	3	6	36	

* U-test

Table 16. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Drug	All patients						Patients infected by GNR					
	Clinical efficacy				No. of patients	Statistical test	Clinical efficacy				No. of patients	Statistical test
	Excellent	Good	Fair	Poor			Excellent	Good	Fair	Poor		
7432-S	43	35	16	24	118	U-test NS (p=0.087)	32	20	8	9	69	U-test NS (p=0.612)
	66.1%						75.4%					
CCL	50	37	6	18	111	Excellent+Good * (p=0.041)	37	16	3	13	69	Excellent+Good NS (p≒1.000)
	76.4%						76.8%					

Table 17. Incidence of side effects

		7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients with side effects / No. of patients evaluated		5/160 (3.1%)	5/161 (3.1%)	NS (p=0.992)
Symptom	Rash	1	1	
	Rash, eyelid edema		1	
	Gastritis		1	
	Feeling of seasickness		1	
	Stomach pain, diarrhea	1		
	Vomiting, dizziness	1		
	Diarrhea	1		
	General fatigue	1		
	Discomfort in gastric region		1	

Table 18. Patients with side effects

Drug	Case No.	Sex	Age	Diagnosis* / Underlying disease**	Symptom	Severity	Duration of treatment (days)	Onset	Day of disappearance	Relation to drug	Treatment
7432-S	4-2	M	69	CCC / Renal pelvic tumor	Rash	##	1	0	4	Definite	Withdrawn
	27-3	F	40	CCC / Urethral stricture	Stomach pain Diarrhea	## ##	1 1	1 1	2 2	Definite Definite	Withdrawn
	52-2	M	75	CCC / Prostatic cancer	Vomiting Dizziness	## ##	1 1	0 0	1 1	Possible Possible	Withdrawn
	64-3	M	65	CCC / Bladder neck contracture	Diarrhea	+	4	1	5	Possible	Continued
	85-3	F	48	CCP / VUR	General fatigue	+	5	2	5	Probable	Continued
CCL	4-4	M	65	CCC / Prostatic cancer	Rash	+	5	2	Unknown	Possible	Continued
	12-2	M	80	CCC / BPH	Rash Eyelid edema	+ +	2 2	2 2	4 4	Definite Definite	Withdrawn
	12-3	F	59	CCC / Neurogenic bladder	Gastritis	+	5	Unknown	Unknown	Probable	Continued
	25-4	F	62	CCC / Urethral stricture, Bladder tumor	Feeling of seasickness	+	5	1	6	Probable	Continued
	85-4	F	68	CCC / Neurogenic bladder	Discomfort in gastric region	+	5	3	7	Probable	Continued

* CCC=Chronic complicated cystitis
CCP=Chronic complicated pyelonephritis
** VUR=Vesicoureteral reflux
BPH=Benign prostatic hyperplasia

Table 19. Abnormal findings in laboratory tests

		7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients with abnormal values / No. of patients evaluated		5/115 (4.3%)	2/105 (1.9%)	NS (p=0.302)
Abnormal finding	S-GOT ↑	2	1	
	S-GPT ↑	3	2	
	Al-P ↑	1	2	
	Total bilirubin ↑	2		
	Indirect bilirubin ↑	1		

た（Table 7）。このことは，グラム陰性菌による尿路感染症に対して7432-Sの1日300 mg投与はCCL 1日1,500 mg投与と同程度の効果を有していることを示している。

ところで，全症例でみた7432-S群の有効率がCCL群と比べ有意に低かったのは次の理由によると考えられた。

分離菌種別の総合臨床効果（Table 9）をみると，7432-S群の *E. faecalis* での有効率18.8%（3/16）はCCL群100%（8/8）と比べ有意に低く，このためグラ

Table 20. Patients with abnormal findings in laboratory tests

Drug	Case No.	Sex	Age	Diagnosis * / Underlying disease **	Complication	Duration of treatment (days)	Abnormal finding	Relation to drug
7432-S	18-3	M	42	CCC / Penile cancer, Urethral stricture	−	5	Indirect bilirubin 0.5→0.8, Total bilirubin 0.6→1.0	Possible
	26-2	F	63	CCC / Urethral stricture		5	S-GPT 31→41, Al-P 11.6→14.8	Probable
	45-3	M	74	CCC / Urethral stricture, Neurogenic bladder	−	5	Total bilirubin 0.90→1.12	Possible
	72-4	M	42	CCP / Renal stone	−	5	S-GOT 20→41→30, S-GPT 20→51→31	Possible
	74-3	M	63	CCP / Renal stone	Gout	5	S-GOT 39→92, S-GPT 25→60	Probable
CCL	5-2	M	46	CCP / Ileal conduit	Chr. hepatitis	5	S-GPT 14→48, Al-P 223→330	Possible
	18-2	M	65	CCC / BPH		5	S-GOT 12→42→17, S-GPT 10→36→26, Al-P 2.8→3.5→2.5	Possible

* CCC=Chronic complicated cystitis　　** BPH=Benign prostatic hyperplasia
CCP=Chronic complicated pyelonephritis

ム陽性菌小計での有効率が 7432-S 群 42.4% (14/33), CCL 群 92.3% (24/26) となり，さらに混合感染例においてもグラム陽性菌関与率が高く，結果的に 7432-S 群の有効率は CCL 群より有意に低くなった。分離菌種別の細菌学的効果 (Table 12) をみると，*E. faecalis* の消失率は 7432-S 群 26.1% (6/23), CCL 群 100% (15/15) と有意に 7432-S 群が低く，このためグラム陽性菌小計での菌消失率は 7432-S 群 50.9% (28/55), CCL 群 87.2% (41/47) と 7432-S 群が有意に低かった。

さらに，7432-S 群では *E. faecalis*, *S. epidermidis* の投与後出現が多く (Table 14)，また，投与前の尿中分離菌に対する MIC 分布で差がみられ (Fig. 4)，7432-S 群に *E. faecalis* が多く，CCL 群に *E. coli* が多かった。

以上のごとく，全症例での総合臨床効果において，7432-S 群の有効率が CCL 群の有効率より有意に低かったのは，7432-S 群のグラム陽性菌での有効率が低く，投与後出現菌が多かったことが主な原因と考えられた。

複雑性尿路感染症における *E. faecalis* を主とするグラム陽性菌は第 3 世代セフェム系抗生物質の使用以来増加傾向にあることは指摘されているところであり[4~8]，今回の我々の当比較試験においても 39.7% (91/229)

Table 21. Clinical values judged by doctors in charge

Group	Drug \ mm	0〜9	10〜19	20〜29	30〜39	40〜49	50〜59	60〜69	70〜79	80〜89	90〜100	No. of patients	Statistical test
All patients	7432-S	8	4	3	9	8	8	8	16	14	40	118	NS (p=0.192)
	CCL	6	3	10	1		2	13	15	18	43	111	
Patients infected by GNR	7432-S	3	2		6	3	3	6	7	12	27	69	NS (p=0.808)
	CCL	3	1	8	1		1	5	10	9	31	69	

の症例において単独もしくは複数菌としてグラム陽性菌が分離されている。

グラム陽性菌とくに *E. faecalis* の尿路に対する病原性に疑問は残るものの，*E. faecalis* に対する 7432-S の抗菌力は弱く本来有効性は期待できないところであり，実際にグラム陽性菌症例に対する 7432-S 300 mg/日の有効率は CCL 1,500 mg/日のそれよりも有意に低かった。しかし，複雑性尿路感染症の主要起炎菌であるグラム陰性菌による症例に対しては CCL の 1/5 量で同等の効果が期待でき，とくに *S. marcescens* の菌消失率が有意に高かった（Table 12）ことは注目に値する。

副作用発現率および臨床検査値異常の発現率はともに両薬剤群間に有意差はなく，内容でもとくに問題となるものはなかった。

以上の成績は，7432-S の複雑性尿路感染症に対する有効率はグラム陽性菌をも含めた全症例では CCL より低かったが，7432-S が本来強い抗菌力を有しているグラム陰性菌による複雑性尿路感染症においては CCL の 1/5 量で CCL と同程度の効果および安全性を期待できることを示している。

文　献

1) 第 35 回日本化学療法学会　西日本支部総会，新薬シンポジウム，7432-S。鹿児島，1987
2) 大越正秋，西浦常雄，坂　義人，石神襄次，守殿貞夫，河村信夫，河田幸道：UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy 34：408〜441，1986
3) 守殿貞夫，他（17 施設）：複雑性尿路感染症に対する Cefaclor 持続性製剤（S6472）及び通常製剤の臨床評価。Jpn. J. Antibiotics 38：2735〜2769，1985
4) 熊澤淨一，尾形信雄：UTI 起炎菌の耐性化と菌交替。日本臨床　44：2568〜2572，1986
5) 島田　剛，川原元司，後藤俊弘：最近の尿路感染症分離菌について。西日泌尿　48：1777，1986
6) 守殿貞夫，藤井　明，田　珠相，川端　岳，岡田　弘，原田益善，荒川創一，石神襄次：尿路感染分離菌の年次的変遷および薬剤感受性について。西日泌尿　47：1611〜1617，1985
7) 田中正利，尾形信雄，松本哲朗，江藤正俊，熊澤淨一：尿路感染分離菌の年次的変遷（第 13 報）。西日泌尿　49：1109〜1119，1987
8) 岸　洋一：分離菌の臨床的評価。臨床と微生物 13：577〜582，1986

A DOUBLE-BLIND STUDY TO COMPARE 7432 S AND CEFACLOR FOR THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, TETSURO MATSUMOTO and NOBUO OGATA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3－1－1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

YOSHIAKI KUMAMOTO and TAKAOKI HIROSE
Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA
Department of Urology, Akita University, School of Medicine

SEIICHI ORIKASA
Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

TADAO NIIJIMA, YOSHIO ASO and HIROICHI KISHI
Department of Urology, Faculty of Medicine, Tokyo University

TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, Jikei University, School of Medicine

NOBUO KAWAMURA and MASAAKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

YORIO NAIDE
Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

YASUO SHIMIZU
Department of Urology, Fukui Medical School

HARUO HISAZUMI
Department of Urology, Kanazawa University, School of Medicine

YUKIMICHI KAWADA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine

SADAO KAMIDONO and SOICHI ARAKAWA
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON
Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

TSUGURU USUI
Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

ZENJIRO MASAKI and SEIICHI NAKAMUTA
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KOHSAKU ETO
Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YOSHITADA OHI
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

ARIAKI NAGAYAMA
Department of Microbiology, Saga Medical School

NOBUYA OGAWA
Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

In a double-blind study, the clinical efficacy and safety of 7432-S, a new oral cephem antibiotic, were compared with those of cefaclor (CCL) in patients with complicated urinary tract infection (UTI) without indwelling catheter. The patients were given either 7432-S (300 mg t. i. d.) or cefaclor (1,500 mg t. i. d.) for 5 days. The clinical efficacy of the drug was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

The results were as follows :

1. Of the 323 patients enrolled in this study, clinical efficacy was evaluated for 229 patients (7432-S 118, CCL 111).

2. The overall effectiveness rates were 61.0% in the 7432-S group and 80.2% in the CCL group with significant difference ($p<0.001$) between the two groups, in all patients evaluated. However, in patients infected by Gram-negative organisms, the overall effectiveness rates were 76.8% in the 7432-S group and 79.7% in the CCL group with no significant difference.

3. Concerning the bacteriological effect, there was no significant differrence between the two groups. However, CCL was superior to 7432-S in the eradication rate of Gram-positive oraganisms, especially *Enterococcus faecalis*, while 7432-S was superior to CCL in the eradication rate of *Serratia marcescens*.

4. The incidence of side effects was 3.1% in both groups.

5. The incidence of abnormal laboratory findings was 4.3% (5/115) for the 7432-S group and 1.9% (2/105) for the CCL group, with no significant difference between the groups.

In conclusion, it was considered that the efficacy of 7432-S in complicated UTI was inferior to CCL in all patients but was comparable in patients infected with Gram-negative organisms at the 1/5 dosage of CCL.