

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

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

折笠精一

東北大学医学部泌尿器科学教室

阿曾佳郎

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

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

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科学教室

香川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室

熊澤浄一

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

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

佐久間 昭

東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門

新しく開発された経口セフェム剤 cefdinir (CFDN) 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, cefaclor (CCL) を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症, 患者条件は16歳以上, 外来症例, 膿尿5コ/HPF以上, 細菌尿 10^4 CFU/ml以上のカテーテル非留置症例とし, *Pseudomonas* 属および真菌による感染例は除外した。CFDNは1回200mg, CCLは1回500mgをいずれも1日3回, 5日間投薬した後, UTI薬効評価基準に従い臨床効果の判定を行った。

CFDN群の95例, CCL群の107例について臨床効果を判定したが, MIC分布に差を認めたためMantel-Haenszel検定を用い, 2群間の偏りを補正した有意差検定も実施した。MIC以外には両群の背景因子に有意差を認めなかった。

総合有効率はCFDN群で82.1%, CCL群で81.3%, 細菌消失率はCFDN群で90.7%, CCL群で85.0%と, いずれも両群間に有意差を認めなかった。副作用の発現頻度はCFDN群で4.8%, CCL群で4.1%, 臨床検査値の異常変動はCFDN群で3.5%, CCL群で6.4%と, ともに有意差を認めず, また重篤例は見られなかった。概括安全度, 有用性に関しても両群間に有意差を認めなかった。

これらの成績から, CFDNの1日600mg投与は, CCLの1日1500mg投与と同様, 複雑性尿路感染症の治療に際して有用であると考えられた。

Key words: Cefdinir, 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較試験, Cefaclor

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口セフェム剤で, その構造式はFig.1に示したとおりである。

本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は cefixime (CFIX) とほぼ同等であるが, 本剤はグラム陽性菌にも抗菌スペクトラムが拡大した点が特徴とされる¹⁾。本剤を経口投与した際の血中濃度は約4時間後にピークに達し, 血中半減期は約1.7時間, 尿中回収率は12時間までに約30%と報告されている²⁾。

本剤については1987年2月から全国規模の研究会が組織され, 前期第2相臨床試験において尿路感染症に対する有効性が確認されるとともに, 安全性にも問題がないことが確認され, これに引きつぎ行われた臨床用量検討試験³⁾では, 複雑性尿路感染症に対して1日600mg投与で臨床的に満足できる有効性および安全性を有することが推定されたので, 今回, 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目的で, cefaclor (CCL) を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。

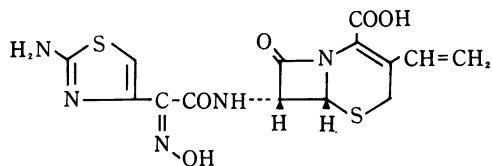


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 対象および検出方法

1. 対象疾患および患者条件

本剤はグラム陰性, 陽性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有することから, 対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし, 患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)⁴⁾に従い, 5コ/HPF以上の膿尿と 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例としたが, 本剤が経口剤であることを考慮して, 外来症例であること, カテーテル非留置症例であることも条件として加えた。また, 本剤は対照薬として用いることとしたCCLと同様に, *Pseudomonas* 属の細菌および真菌には抗菌活性を示さないことから, これらによる感染例は検討対象に含めないこととした。

これらの症例は1988年7月から同年10月までの間に, 全国51カ所の共同研究施設の外来を受診した症例であり, いずれも本検討の実施にあたり十分な説明を行い, 参加の同意が得られた症例である。

2. 供用薬剤

検討薬剤として1カプセル中にCFDNを100mg(力価)含有するカプセル(藤沢薬品工業株式会社提供)を, また対照薬剤として1カプセル中にCCLを250mg(力価)含有するカプセル(塩野義製薬株式会社提供)を用いた。対照薬剤としてCCLを選んだ理由は, 各科領域の

感染症の治療に際して頻用され、また尿路感染症の治療に関してもその薬効と安全性に対する評価が確定している経口セフェム剤の中で、CCLの抗菌スペクトラムおよび抗菌力がCFDNと類似していること、複雑性尿路感染症を対象として最近行われた経口セフェム剤の比較試験でも、対照薬剤としてCCLが一般的に用いられていること^{5,6)}、さらに今回の比較試験に先立つCFDNの臨床用量検討試験にもCCLを対照薬として用いていることなどによる。

両剤は外観が異なるため、それぞれの薬剤と外観が全く同一のplaceboを用意し、CFDNを投与する群にはCFDNの実薬とCCLのplaceboが、またCCLを投与する群にはCCLの実薬とCFDNのplaceboが投与されるように組み合わせるダブルダミー法により二重盲検法としての厳格性を確保した。

各群とも1回投与分の薬剤(実薬2カプセルとplacebo2カプセル)を1包とし、3包を1日分とし、5日分を1症例分として1箱におさめ、薬剤名として「FKU-DB」と表示し、組番号を付した。薬剤の割付けは4症例分を1組とし、各組毎にCFDN群とCCL群が同数になるようにコントローラー(佐久間 昭)が無作為に行った。なお、キーコードは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験は薬剤の割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤各20カプセルについて、臨床検討開始前と終了後の2回、京都薬科大学微生物学教室(主任:西野武志教授)に依頼して行った。含量試験は両剤とも*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とした円筒平板法により行った。

3. 投与量および投与方法

薬剤は各施設における患者の受診順に、薬剤番号の若い方から投与し、1回1包を1日3回、5日間服用することとした。1日投与量はCFDN600mg、CCL1500mgとしたが、このような投与量を設定した理由は、CFDNに関しては臨床用量検討試験の結果、複雑性尿路感染症に対しては1日300mgよりも600mgが適当と判断されたこと、またCCLに関しては複雑性尿路感染症に対する投与量として1日1500mgが最も一般的であることによる。

4. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌はdip slide法(ウリカルト使用)により分離し、各施設において24時間培養後に菌数を判定、判定後ただ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、MICおよび β -lactamase活性の測定に供した。

MICの測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い、

CFDNとCCLのMICを測定した。また 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高産生菌、acidometry diskには陰性であるがnitrocefin diskには陽性の株を低産生菌、両diskともに陰性の株を非産生菌と判定した。

5. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準(第3版)に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や規定どおりに投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行われなかった症例などは臨床効果の判定からは除外した。

これらの不完全例の取り扱いの決定、また検討条件を満たした採用症例における臨床効果の判定は、研究代表者(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)、および共同研究者の中から選ばれた2名の委員(大森弘之、熊澤浄一)の5名から成る小委員会において、開鍵前に行った。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、担当医師がそれぞれの判断で「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に臨床効果を判定した。

6. 安全性の判定

自・他覚的副作用は臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例について検討したが、副作用非発現例では服薬期間が3日(服薬回数9回)未満の症例は副作用検討の対象に加えないこととした。

また臨床検査値におよぼす影響については、3日(9包)以上服薬し、投薬前後3日以内に所定の臨床検査(肝機能検査(S-GOT、S-GPT、Al-P)、腎機能検査(BUN、S-Cr)各々の最低一項目および血液検査(赤血球数、白血球数))が実施されている症例を評価対象としたが、臨床検査値に異常変動が認められた症例は、検査項目、服薬期間に関係なく評価対象に組み入れた。

副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、UTI薬効評価基準に従って担当医師が投与薬剤との関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階に判定した。なお、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

これらのうち、投与薬剤との因果関係が否定できない自・他覚的副作用、および臨床検査値の異常変動を総括して、担当医師が概括安全度を「安全」、「ほぼ安全」、「安全性にやや問題あり」、「安全でない」の4段階に判定した。概括安全度の評価対象は、自・他覚的副作用の検討

対象のうち、所定の臨床検査についての検討が行われている症例とした。

7. 有用性の判定

臨床効果と概括安全度を勘案して、担当医師が投与薬剤の有用性を判定したが、臨床効果の判定からは除外された症例でも、副作用または臨床検査値の異常変動発現症例は有用性判定の評価対象に加えることとした。

有用性の判定には一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10cmのアナログスケール (visual analogue 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、小委員会において除外症例の決定を行い、採用例についてはUTI薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行った。

これらの判定に対する担当医師の異議がないことを確認した上で、研究参加者立ち合いのもとにコントローラーがキーコードを開封した。

9. 解析方法

開鍵後の資料の解析はコントローラーの指導のもと、藤沢薬品において行ったが、検定にはデータの尺度、性質に応じて分割表 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法、Wilcoxonの2標本検定を用いた。検定は両側5%水準とし、推定は両側95%信頼区間を用いた。

総合臨床効果および担当医師が判定した臨床効果は「有効」以上(有効率)、膿尿に対する効果は「改善」以上(改善率)、細菌尿に対する効果は「減少」以上(減少率)、細菌学的効果は「消失」(消失率)、概括安全度は「安全」(安全率)の率を計算し、両群間で比較した。また、有効率、改善率、減少率、消失率、安全率については群間差(CFDN投与群-CCL投与群)の両側95%信頼区間を算出した。

なお、背景因子の偏りの補正にはMantel-Haenszel検定を用いた。また、5例未満の場合には%の表示、検定は省いた。

II. 成績

1. 供用薬剤の適合性

臨床検討開始前と終了後の2回にわたって行った含量試験の成績は、表示力価に対して開始前ではCFDNが97.2%、CCLが107.3%、また終了後ではCFDNが100.0%、CCLが110.5%であり、いずれも基準に合致するものであった。

またCFDNおよびCCLのplaceboはいずれも主薬を全く含有しておらず、外観上も実薬と識別不能であることが確認された。

2. 検討症例数

投薬が行われた症例は全体で298例であったが、解析除外例が96例あり、これらを除くCFDN投与群の95例、CCL投与群の107例を有効性の評価対象とした(Table 1)。なお、CFDN投与群とCCL投与群の各1例において食前投与が行われた以外はすべて食後投与が行われた。除外理由はTable 2に示したが、菌数が 10^4 CFU/ml未満の症例や、*Pseudomonas*属または真菌による感染例などが多かった。

自・他覚的副作用は初診時以降来院しなかった2例、2回および4回の服薬後投薬が中止された各1例(副作用非発現例)の計4例を除くCFDN投与群、CCL投与群各147例について検討が可能であった。

副作用の検討が可能であった両群各147例のうち、所定の臨床検査の検討が行われた両群各118例を概括安全度の評価対象とした。また有用性については、臨床効果と概括安全度の両者の評価対象となった症例に、臨床効果の判定からは除外されたが副作用が認められた9例と臨床検査値の異常変動が認められた2例を加えたCFDN投与群の85例、CCL投与群の90例を解析対象とした。

3. 背景因子

有効性の評価対象としたCFDN投与群の95例、CCL投与群の107例について、各種の背景因子を比較した成績を一括してTable 3に示したが、いずれの項目に関しても両群間に有意差を認めなかった。また尿中細菌に関し

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group		Statistical test
	CFDN	CCL	
Clinical efficacy	95	107	NS
Overall safety rating	118	118	NS
Clinical value	85	90	NS
Total no. of patients	150	148	

NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion

Reason	Treatment group	
	CFDN	CCL
Bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	25	16
Insufficient doses	8	2
Unknown organisms	2	0
No further visit to hospital	2	1
No examination ruled by protocol	1	3
Infection due to <i>Pseudomonas</i> spp.	9	11
Infection due to fungi	6	5
Incorrect urine collection	2	1
Presence of indwelling catheter	0	2
Total	55	41

Table 3. Background characteristics of the patients

Characteristics			CFDN	CCL	Statistical test
Sex	male		55	61	NS
	female		40	46	
Age (years)	19-29		3	1	NS
	30-39		4	0	
	40-49		10	9	
	50-59		16	11	
	60-69		21	29	
	70-79		29	42	
Diagnosis	pyelonephritis		20	16	NS
	cystitis		75	91	
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	15	11	NS
		group 4 (lower UTI)	41	54	
	polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	39	42	
Grade of pyuria		± (5~9 cells/HPF)	9	3	NS
		+ (10~29 cells/HPF)	21	22	
		##	30	31	
		##	35	51	
Grade of bacteriuria		10 ⁴	19	12	NS
		10 ⁵	16	17	
		10 ⁶	21	32	
		10 ⁷	39	46	
β -Lactamase activity		high	12	25	NS
		low	70	74	
		none	63	57	
Underlying disease		neurogenic bladder	35	30	NS
		benign prostatic hypertrophy	22	33	
		tumor or cancer	12	20	
		calculus	15	13	
		others	11	11	
Symptom		+	57	65	NS
		-	38	42	

ても、Table 4 に示したように両群間に有意差を認めず、両群ともに *Escherichia coli* の頻度が最も高く、ついで *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* 属などが多い点でも一致していた。

しかし尿中細菌に対する MIC では、Fig. 2 に示したように、CFDN の MIC に関しては両群間に差を認めなかったが、CCL の MIC は CFDN 投与群から分離された細菌に対して有意に感性側に偏っていた。このため、総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および細菌学的効果を比較検討する際には Mantel-Haenszel 検定を用い、2 群間の偏りを補正した有意差検定も行うこととした。

このほか、投薬前の化学療法の有無、腎機能の程度などについても検討したが、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

4. 尿中細菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され、MIC が測定されたグラム陽性菌 (GPB) 130 株、グラム陰性桿菌 (GNR) 171 株の合計 301 株に対する CFDN と CCL の MIC は、Table 5 に示したように GPB, GNR の

いずれに対しても CFDN がすぐれており、geometric mean MIC でみると GPB に対しては 2.5 管、GNR に対しては 3.4 管、全体では 2.9 管の差が認められた。

また、MIC が 100 µg/ml またはそれ以上の高度耐性株の頻度は、CFDN に対しては 32 株 (10.6%)、CCL に対しては 84 株 (27.9%) と、CFDN 高度耐性株の頻度の方が有意に低かった ($P < 0.01$)。なお、CFDN 高度耐性株は GPB では *Enterococcus faecium*, GNR では *Serratia marcescens* に多く見られ、一方 CCL 高度耐性株は GPB では *E. faecalis*, *E. faecium* に、GNR では *S. marcescens*, インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter* 属などに多く見られた。

β -Lactamase 高産生菌は 301 株中 37 株 (12.3%)、低産生菌は 144 株 (47.8%)、非産生菌は 120 株 (39.9%) であったが、菌種別には GPB では *Staphylococcus haemolyticus*, GNR では *S. marcescens* などにおいて高産生菌の頻度が高かった。

5. 臨床効果

1) 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、

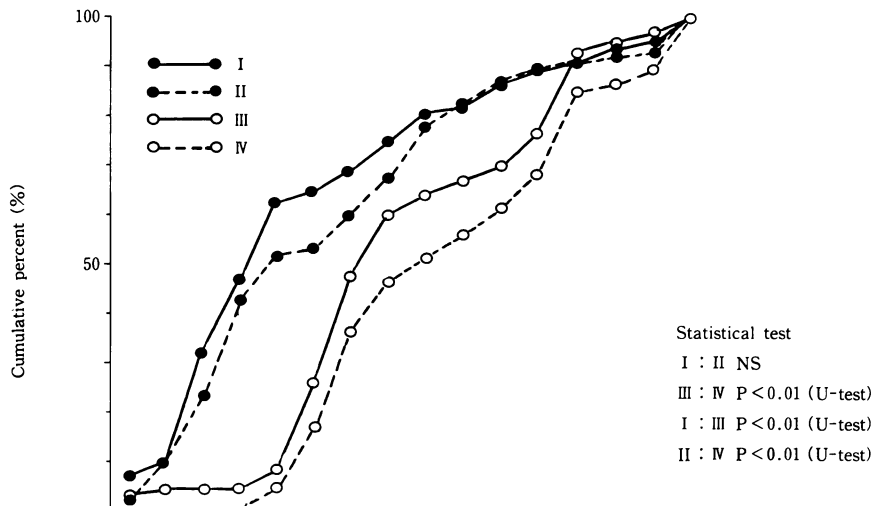
Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate	CFDN	CCL	Statistical test
	no. of strains (%)	no. of strains (%)	
<i>S. aureus</i>	3 (2.0)	1 (0.6)	NS
<i>S. epidermidis</i>	6 (4.0)	13 (7.8)	
<i>S. haemolyticus</i>	13 (8.6)	6 (3.6)	
GPB ^{a)} <i>S. hominis</i>	2 (1.3)	4 (2.4)	
<i>E. faecalis</i>	18 (11.9)	28 (16.8)	
<i>E. faecium</i>	5 (3.3)	7 (4.2)	
<i>E. avium</i>	1 (0.7)	3 (1.8)	
other GPB ^{a)}	20 (13.2)	11 (6.6)	
sub-total	68 (45.0)	73 (43.7)	
<i>E. coli</i>	44 (29.1)	42 (25.1)	NS
<i>Citrobacter</i> spp.	0	7 (4.2)	
<i>Klebsiella</i> spp.	10 (6.6)	15 (9.0)	
GNR ^{b)} <i>Enterobacter</i> spp.	4 (2.6)	5 (3.0)	
<i>S. marcescens</i>	5 (3.3)	7 (4.2)	
<i>P. mirabilis</i>	7 (4.6)	2 (1.2)	
Indole (+) <i>Proteus</i>	5 (3.3)	6 (3.6)	
NF-GNR ^{c)}	8 (5.3)	10 (6.0)	
sub-total	83 (55.0)	94 (56.3)	
Total	151 (100)	167 (100)	NS

a) GPB : Gram-positive bacteria

b) GNR : Gram-negative rods

c) NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rods



MICs of	Treatment group	MIC (μg/ml)																Total	Unknwon
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400		
CFDN	CFDN (I)	9	5	32	22	23	3	6	8	9	2	7	3	3	4	2	7	145	6
	CCL (II)	2	13	21	31	14	2	10	13	16	8	7	3	3		2	11	156	11
CCL	CFDN (III)	4	2			5	26	33	17	6	4	4	10	24	3	2	5	145	6
	CCL (IV)					7	19	31	16	7	7	9	10	27	2	5	16	156	11

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁶CFU/ml).

Table 5. MICs of cefdinir (CFDN) and cefaclor (CCL) for clinical isolates

Organism	No. of strains	Antibiotics	Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	Geometric mean MIC	Mode	No. of highly resistant strains(%) (MIC ≥ 100 μg/ml)
GPB ^{a)}	130	CFDN	≤0.025~>400	3.13	25	2.7	6.25	18(13.8)
		CCL	≤0.025~>400	50	100	15.0	100	50(38.5)
GNR ^{b)}	171	CFDN	≤0.025~>400	0.2	1.56	0.5	0.1,0.2	14(8.2)
		CCL	0.39 ~>400	1.56	50	5.3	1.56	34(19.9)
Total	301	CFDN	≤0.025~>400	0.39	12.5	1.1	0.1,0.2	32(10.6)
		CCL	≤0.025~>400	3.13	100	8.3	1.56	84(27.9)

a) GPB : Gram-positive bacteria

b) GNR : Gram-negative rods

(μg/ml)

Table 6 に示したように CFDN 投与群の95例では著効48例 (50.5%), 有効30例 (31.6%) であり, 有効率は82.1%, CCL 投与群の107例では著効51例 (47.7%), 有効36例(33.6%), 有効率81.3%となり, 両群間に有意差を認めず, 両群の有効率の差は0.8%と小さく, 95%信頼区間は-10.9~12.5%であった。

これを UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも, いずれの病態群においても両群間に有意差を認めなかったが, 両群の有効率の差は第6群 (カテーテル非留置の複

数菌感染例)において7.9%と最も大きく, その95%信頼区間は-13.8~29.6%であった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 7 に示したが, 膿尿効果, 細菌尿効果のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

2) 担当医師判定の臨床効果

担当医師の判断で判定した臨床効果は, Table 8 に示した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に近似

Table 6. Overall clinical efficacy of the treatment related to type of infection

Group	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate		Statistical test	
						%	95%CI ^{a)}		
Monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	CFDN	15	5 (33.3)	7 (46.7)	3 (20.0)	80.0	-40.2 ~36.6	NS
		CCL	11	4 (36.4)	5 (45.5)	2 (18.2)	81.8		
	group 4 (lower UTI)	CFDN	41	28 (68.3)	8 (19.5)	5 (12.2)	87.8	-17.7 ~11.9	NS
		CCL	54	34 (63.0)	15 (27.8)	5 (9.3)	90.7		
	sub-total	CFDN	56	33 (58.9)	15 (26.8)	8 (14.3)	85.7	-17.7 ~10.0	NS
		CCL	65	38 (58.5)	20 (30.8)	7 (10.8)	89.2		
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	CFDN	39	15 (38.5)	15 (38.5)	9 (23.1)	76.9	-13.8 ~29.6	NS
		CCL	42	13 (31.0)	16 (38.1)	13 (31.0)	69.0		
Total		CFDN	95	48 (50.5)	30 (31.6)	17 (17.9)	82.1	-10.9 ^{b)} ~12.5	NS
		CCL	107	51 (47.7)	36 (33.6)	20 (18.7)	81.3		

a) C I : confidence interval of difference

(%)

b) 95% CI adjusted for MIC: -13.3~5.6

しており、両群の差は4.9% (95%信頼区間は-6.5~16.3%)であった。

3) 症状に対する効果

自覚症状を呈した症例はCFDN投与群に57例(60.0%)、CCL投与群に65例(60.7%)認められたが、これらの症例における個々の症状に対する効果を、発現頻度の高かった発熱、頻尿、排尿痛について検討した。しかしTable 9に示したように、いずれの症状に対する効果も両群間に有意差を認めなかった。

4) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 10に示したように、CFDN投与群から分離された151株中137株(90.7%)、CCL投与群から分離された167株中142株(85.0%)が消失したが、細菌消失率に関して両群間に有意差を認めず、両群の細菌消失率の差は5.7% (95%信頼区間は-2.1~13.5%)であった。これをGPBとGNRに分けて検討した場合には、両群の細菌消失率の差はGPBでは3.4% (95%信頼区間は-8.7~15.5%)、GNRでは7.6% (95%信頼区間は-3.1~18.2%)と、GNRにおいて僅かに大きかった。

また菌種毎に比較した場合にも、いずれの菌種の消失

率に関しても両群間に有意差を認めなかったが、両群ともに *S. marcescens*、インドール陽性 *Proteus* の消失率が他菌種のそれより低い傾向にあった。

β -Lactamase産生能と細菌消失率との関係はTable 11に示したが、 β -lactamase産生能の程度毎に両群の細菌消失率を比較した場合、いずれにおいても両群間に有意差は認められなかったが、両群の消失率の差は β -lactamase高産生菌で11.7%、低産生菌で6.2%、非産生菌で2.8%と、産生能のより高い菌において差が大きかった。

一方、同じ薬剤投与群内で β -lactamase産生能と細菌消失率との関係を検討すると、両群ともに高産生菌、低産生菌、非産生菌の消失率に有意差を認めないが、CCL投与群では非産生菌の消失率が最も高く、ついで低産生菌、高産生菌の順になっているのに対し、CFDN投与群では3者間に全く差を認めなかった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 12に示したが、CFDN投与群ではMICが12.5 μ g/mlまでの株は119株中112株が消失し、消失率は94.1%と高いのに対し、MICが25 μ g/ml以上になると26株中19株(73.1%)と消失率は若干低下し、この間に有意差(P<0.01)が認め

Table 7. Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	treatment group				
Eliminated	CFDN	48	6	13	67 (70.5)
	CCL	51	11	14	76 (71.0)
Decreased	CFDN	1	0	1	2 (2.1)
	CCL	2	1	1	4 (3.7)
Replaced	CFDN	7	2	6	15 (15.8)
	CCL	5	2	4	11 (10.3)
Unchanged	CFDN	4	0	7	11 (11.6)
	CCL	2	3	11	16 (15.0)
Effect on pyuria	CFDN	60 (63.2)	8 (8.4)	27 (28.4)	patient total 95 107
	CCL	60 (56.1)	17 (15.9)	30 (28.0)	
Excellent	CFDN	48 (50.5)	Effect on pyuria	95% CI of rate of "cleared + decreased" or "eliminated + decreased" (95% CI adjusted for MIC) -13.8~13.1 (-13.8~10.8)	Statistical test
	CCL	51 (47.7)			
Moderate	CFDN	30 (31.6)			
	CCL	36 (33.6)			
Poor	CFDN	17 (17.9)			
	CCL	20 (18.7)			

(%)

Table 8. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate		Statistical test
						%	95% CI ^{a)}	
CFDN	95	50 (52.6)	31 (32.6)	5 (5.3)	9 (9.5)	85.3	-6.5~16.3	NS
CCL	107	53 (49.5)	33 (30.8)	4 (3.7)	17 (15.9)	80.4		

a) CI : confidence interval of difference (%)

Table 9. Effect on symptoms

Symptom	Treatment group	No. of patients	Resolved(%)	Improved	Unchanged	Statistical test
Fever	CFDN	6	5 (83.3)	0	1	NS
	CCL	5	5 (100)	0	0	
Urinary frequency	CFDN	46	28 (60.9)	4	14	NS
	CCL	56	32 (57.1)	12	12	
Pain on micturition	CFDN	27	25 (92.6)	0	2	NS
	CCL	43	35 (81.4)	4	4	

Table 10. Bacteriological response to the treatment

Isolate	CFDN			CCL			95% CI ^{b)}	Statistical test
	no. of strains	eradi-cated(%)	per-sisted ^{a)}	no. of strains	eradi-cated(%)	per-sisted ^{a)}		
<i>S.aureus</i>	3	3	0	1	1	0	—	—
<i>S.epidermidis</i>	6	5 (83.3)	1	13	10 (76.9)	3	-43.4~56.2	NS
<i>S.haemolyticus</i>	13	11 (84.6)	2	6	4 (66.7)	2	-36.8~72.6	NS
<i>S.hominis</i>	2	2	0	4	4	0	—	—
GPB ^{c)} <i>E.faecalis</i>	18	15 (83.3)	3	28	24 (85.7)	4	-28.5~23.7	NS
<i>E.faecium</i>	5	4 (80.0)	1	7	6 (85.7)	1	-66.5~55.0	NS
<i>E.avium</i>	1	1	0	3	3	0	—	—
other GPB ^{c)}	20	20 (100)	0	11	11 (100)	0	-7.1~7.1	NS
sub-total	68	61 (89.7)	7	73	63(86.3)	10	-8.7~15.5	NS
<i>E.coli</i>	44	43 (97.7)	1	42	39 (92.9)	3	-6.4~16.1	NS
<i>Citrobacter</i> spp.	0			7	7 (100)	0	—	—
<i>Klebsiella</i> spp.	10	9 (90.0)	1	15	13 (86.7)	2	-30.3~37.0	NS
<i>Enterobacter</i> spp.	4	3	1	5	3 (60.0)	2	—	—
GNR ^{d)} <i>S.marcescens</i>	5	3 (60.0)	2	7	3 (42.9)	4	-56.5~90.8	NS
<i>P.mirabilis</i>	7	7 (100)	0	2	2	0	—	—
Indole(+) <i>Proteus</i>	5	3 (60.0)	2	6	3 (50.0)	3	-67.0~87.0	NS
NF-GNR ^{e)}	8	8 (100)	0	10	9 (90.0)	1	-19.8~39.8	NS
sub-total	83	76 (91.6)	7	94	79 (84.0)	15	-3.1~18.2	NS
Total	151	137 (90.7)	14	167	142 (85.0)	25	-2.1~13.5 ^{f)}	NS

a) regardless of bacterial count

b) CI : confidence interval of difference

c) GPB : Gram-positive bacteria

d) GNR : Gram-negative rods

e) NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rods

f) 95% CI adjusted for MIC : -5.6~7.9

Table 11. Bacteriological response related to the β -lactamase activity

Treatment group	β -Lactamase activity			Statistical test
	high	low	none	
CFDN	11/12 (91.7)	63/70 (90.0)	57/63 (90.5)	NS
CCL	20/25 (80.0)	62/74 (83.8)	50/57 (87.7)	NS
Statistical test	NS	NS	NS	

(%)

Table 12-1. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size: 10^6 CFU/ml					Total	Eradication rate (%)	
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	not done				
<i>S. aureus</i>	CFDN					2/2		1/1												3/3		
	CCL																			1/1		
<i>S. epidermidis</i>	CFDN		2/2		1/1						0/1					1/1				5/6	1/1	83.3
	CCL					1/2	3/3	1/1	1/1	1/1	1/1	1/2	1/1	1/2						10/13	1/2	76.9
<i>S. haemolyticus</i>	CFDN			1/1	3/3	2/3			1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		1/1	0/1				11/13		84.6
	CCL						1/1					1/1	1/2	1/1						4/6		66.7
<i>S. hominis</i>	CFDN	1/1	1/1																	2/2		
	CCL							1/1	1/1											4/4		
<i>E. faecalis</i>	CFDN						1/1	4/6	4/4	2/3	2/2	1/1	1/1	1/1						15/18		83.3
	CCL										5/6	17/20							2/2	24/28		85.7
<i>E. faecium</i>	CFDN					2/2													0/1	4/5		80.0
	CCL										1/1	1/1				0/1	4/4		6/7		85.7	
<i>E. avium</i>	CFDN									1/1										1/1		
	CCL										2/2	1/1							3/3			
other GPB ^{a)}	CFDN	8/8		2/2	2/2	2/2	1/1	1/1						1/1						20/20	1/1	100
	CCL					2/2	1/1	1/1	1/1	1/1					1/1					11/11	4/4	100
sub-total	CFDN	9/9	3/3	3/3	6/6	7/8	3/3	6/8	6/6	1/2	4/5	3/3	1/1	1/1	2/4	1/1			61/68	3/3	89.7	
	CCL					2/2	4/4	3/3	5/5	3/3	4/5	8/10	19/23		0/1	5/5			63/73	7/8	86.3	

No. of strains eradicated/no. of strains isolated a) GPB: Gram-positive bacteria

Table 12-2. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															Inoculum size: 10^6 CFU/ml					Total	Eradication rate (%)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	not done					
<i>E. coli</i>	CFDN		1/1	13/13	14/15	10/10	1/1	1/1										3/3	43/44	97.7			
	CCL					2/2	8/8	20/22	6/7	1/1								2/2	39/42	92.9			
<i>Citrobacter</i> spp.	CFDN																		0				
	CCL							1/1	1/1	1/1	3/3	1/1						7/7	100				
<i>Klebsiella</i> spp.	CFDN		1/1	6/7	1/1	1/1													9/10	90.0			
	CCL					2/2	7/7	3/3	1/3										13/15	86.7			
<i>Enterobacter</i> spp.	CFDN					2/3	1/1												3/4				
	CCL												1/1	0/1	1/2	1/1		3/5	60.0				
<i>S. marcescens</i>	CFDN							1/1	1/1										3/5	60.0			
	CCL												1/1	1/1	2/6			3/7	42.9				
<i>P. mirabilis</i>	CFDN			7/7															7/7	100			
	CCL							2/2											2/2				
Indole (+) <i>Proteus</i>	CFDN			2/2						1/1									3/5	60.0			
	CCL											0/2			2/2	1/2		3/6	50.0				
NF-GNR ^{b)}	CFDN						1/1	2/2		1/1			2/2	1/1	1/1				8/8	100			
	CCL					1/1		0/1		1/1	3/3	2/2	2/2	1/1	1/1	1/1			9/10	90.0			
sub-total	CFDN		2/2	28/29	15/16	13/14	3/3	3/3	1/1	3/3	0/2		2/2	1/1	1/1	1/1	1/3	76/83	91.6				
	CCL					5/5	15/15	24/27	10/13	2/2	4/4	2/4	2/2	3/4	5/11	3/3		79/94	84.0				
Total (eradication rate, %)	CFDN	9/9	5/5	31/32	21/22	21/23	3/3	6/6	6/8	9/9	1/2	4/7	3/3	4/4	2/2	3/7	6/6	137/151	90.7				
	CCL	(100)	(100)	(96.9)	(95.5)	(91.3)	(100)	(100)	(75.0)	(100)	(57.1)	(80.0)	(88.9)	(100)	(60.0)	(42.9)	(100)	142/167	85.0				

No. of strains eradicated/no. of strains isolated a) GNR: Gram-negative rods b) NF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rods

られた。一方 CCL 投与群では、MIC が100 μ g/ml までの株は133株中117株(88.0%)、MIC が200 μ g/ml 以上の株では23株中15株(65.2%)が消失し、やはりこの間に有意差が認められた ($P < 0.05$)。

5) 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 13 に示したように CFDN 投与群では33例(34.7%)から45株、CCL 投与群では26例(24.3%)から42株が分離され、投与後出現細菌を認めた症例の頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。また、出現細菌の内訳に関しても両群間に有意差を認めず、両群ともに *Pseudomonas aeruginosa* が最も多く認められた。

6. 安全性

自・他覚的副作用の発現頻度は Table 14 のように、CFDN 投与群では147例中7例(4.8%)、CCL 投与群では147例中6例(4.1%)であり、両群間に有意差を認めなかった。副作用の内訳は両群ともに消化器系障害が主体であり、軽度ないし中等度であったが、CFDN 投与群では5例、CCL 投与群では2例で投薬が中止された。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常変動は、Table 15 のように CFDN 投与群では114例中4例(3.5%)に8件、CCL 投与群では110例中7例(6.4%)に16件認められたが、異常変動発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。検査異常の実数値とその経過は Table 16 に示したが、両群ともに GOT、GPT の異常が主体であり、いずれも軽度の変動であった。また副作用のため9回未満で服用を中止した症例のうち、CFDN 投与群の2例において臨床検査が実施されたが、異常変動は認められなかった。

自・他覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響とを勘案して担当医師が判定した概括安全度は、Table 17 のように両群間に有意差を認めず、安全率は両群ともに 89.0%であり、95%信頼区間は-8.8~8.8%であった。

なお今回の検討では、臨床検査未実施症例は概括安全度の評価対象から除外したが、これらの除外症例を加えた CFDN 投与群の146例、CCL 投与群の147例について概括安全度を検討した場合にも両群間に差は見られず、この場合の安全率は CFDN 投与群で91.1%、CCL 投与群で91.2%であり、95%信頼区間は-7.3~7.1%であった。

7. 有用性

臨床効果と安全性とを勘案して担当医師が判定した有用性は、Fig.3に示したように両群間に有意差を認めず、有用性のスコアは CFDN 投与群で平均77.3 \pm 27.3、CCL 投与群で平均73.8 \pm 30.8であった。また臨床検査未実施例を含めた CFDN 投与群の101例、CCL 投与群の

112例について有用性を検討した場合にも両群間に有意差は認められず、この場合のスコアは CFDN 投与群で平均76.5 \pm 26.7、CCL 投与群で平均74.0 \pm 30.0であった。

III. 考 察

1. 尿中細菌に対する MIC について

今回の臨床検討に際して、薬剤投与前の尿中より分離された細菌318株中301株について CFDN と CCL の MIC が測定されたが、薬剤投与群に関係なくこれら分離菌に対する両剤の MIC を比較すると、GPB に対しては2.5管、GNR に対しては3.4管、全体では2.9管、いずれも CFDN の MIC が CCL のそれよりすぐれており、また高度耐性菌の頻度も CFDN に対して、より低率であった。

最近開発された cefixime, ceftibuten, ceftoram pivoxil, cefpodoxime proxetil などの新しい経口セフェム剤は、GNR に対する抗菌力が増強された反面、GPB に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤よりむしろ低下したことを考えると、GNR に対する抗菌力の増強だけでなく、GPB にも抗菌スペクトラムが拡大し、CCL よりも強い抗菌活性を示す本剤は、GPB 感染例が増加傾向にある最近の尿路感染症の治療に際して大きな利点を有しているということができよう。

また β -lactamase 産生菌に対する抗菌力も良好で、 β -lactamase 非産生菌に対する抗菌力との間に、大差を認めなかったことより、 β -lactamase に安定であることも本剤の特徴のひとつであると言える。しかし菌種別にみた場合、*E.faecium*, *S.marcescens* などでは CFDN 高度耐性菌もすくなくないことから、*Pseudomonas* 属を含めたこれらの細菌に対する本剤の抗菌力はおお十分とはいえないと考えられた。

2. 背景因子について

今回の検討では、臨床効果に直接影響する可能性のある CCL の MIC に関して両群間に有意差が認められ、CFDN 投与群から分離された細菌に対する CCL の MIC が、CCL 投与群から分離された細菌に対する MIC より有意に感性側に偏っていた。

これは CFDN 投与群から分離された *Staphylococcus hominis* の1株と同定不能のグラム陽性桿菌の5株に対する MIC が0.05 μ g/ml 以下と低い値を示したことによる偏りと考えられたが、臨床的に効果の期待できる MIC の範囲内での偏りであり、しかもこの6株はいずれも複数菌感染例から分離されたものであることから、臨床効果に及ぼす影響はすくないものと考えられた。

しかし、細菌学的効果を比較する場合には Mantel-Haenszel 検定を用い、2群間の偏りを補正した有意差

Table 13. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate	No. of strains		Statistical test
	CFDN	CCL	
<i>S. aureus</i>		1	
<i>S. epidermidis</i>	5	3	
<i>S. cohnii</i>	1	1	
<i>S. haemolyticus</i>	3	3	
<i>S. hominis</i>	2		
<i>S. simulans</i>		1	
<i>S. warneri</i>		1	
GPB ^{b)} <i>Staphylococcus</i> spp.		3	NS
<i>Streptococcus</i> spp.	1		
<i>E. faecalis</i>	2	1	
<i>E. faecium</i>	1		
<i>E. avium</i>	2		
<i>Enterococcus</i> spp.	1		
other GPB ^{b)}	1	4	
Sub-total	19	18	NS
<i>E. coli</i>		2	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>		1	
<i>K. rhinoscleromatis</i>		1	
<i>E. aerogenes</i>	2	1	
<i>E. cloacae</i>	2	1	
<i>S. marcescens</i>	2	1	
<i>S. liquefaciens</i>	1		
<i>P. vulgaris</i>		2	
GNR ^{c)} <i>M. morgani</i>		1	NS
<i>P. aeruginosa</i>	10	5	
<i>P. cepacia</i>	1	2	
<i>P. putida</i>		1	
<i>X. maltophilia</i>	2	1	
<i>F. odoratum</i>	1		
<i>Flavobacterium</i> spp.		1	
<i>A. calcoaceticus</i>		1	
<i>A. lwoffii</i>		1	
<i>A. faecalis</i>	1		
<i>A. xylosoxydans</i>		1	
Sub-total	23	24	NS
Yeast	3		NS
Total	45	42	
No. of patients in whom strains appeared	33/95	26/107	
total no. of patients	(34.7%)	(24.3%)	NS

a) regardless of bacterial count

b) GPB: Gram-positive bacteria

c) GNR: Gram-negative rods

Table 14. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
CFDN	68	M	diarrhea	2	continued	none	9	+	probable	7/147 (4.8)	NS
	22	M	diarrhea	2	withdrawn	antidiarrheal	6	++	definite		
	57	F	diarrhea	4	continued	none	7	+	probable		
	65	F	diarrhea itching	2	withdrawn	none	4	+	definite		
	45	F	nausea vomiting diarrhea	1	withdrawn	none	2	++ ++'	definite		
	65	F	chest discomfort general fatigue	3	withdrawn	none	4	+	definite		
	83	M	nausea	3	withdrawn	none	6	+	definite		
CCL	40	M	diarrhea	2	continued	none	5	+	possible	6/147 (4.1)	NS
	60	F	nausea	2	continued	none	6	+	probable		
	71	F	conjunctival irritation	2	continued	none	6	+	probable		
	48	M	increase of eye discharge dull headache	2	continued	none	6	+	probable		
	65	M	oedema of extremities	2	withdrawn	none	5	+	probable		
78	M	heavy stomach feeling	4	withdrawn	none	6	+	probable			

検定も行うこととした。また、この MIC の偏りが細菌尿効果、ひいては膿尿効果、総合臨床効果にも影響する可能性は否定できないが、複数菌感染例においては個々の細菌に対する MIC が測定されており、これに対して細菌尿効果は症例単位で判定されるため、両者の関係を 1:1 で対応させることができない。そこで複数菌感染例においては、測定された複数の MIC のうち最も高い MIC がその症例の細菌尿効果に及ぼす影響が強いと考え、これをその症例を代表する MIC (代表 MIC) とし、まずこの代表 MIC と CCL 投与群の細菌尿効果との関連性を検討するために Kendall の順位相関係数を求めた。その結果、 $r=0.339$ ($P<0.01$) で両者間に有意の関連が認められた。このため複数菌感染例では代表 MIC を用いることとして CCL の MIC 分布を再度検討

したところ、両群間に有意差は認められなかった。

しかし念のため、細菌尿効果、膿尿効果、総合臨床効果を比較する場合にも、Mantel-Haenszel 検定を用い、MIC の偏りを補正した有意差検定も行うこととし、この場合、複数菌感染例における MIC は代表 MIC を用いることとした。

このような処理を行うことにより、両群の臨床効果の比較は十分可能であると考えた。

3. 臨床効果について

今回の検討で得られた総合臨床効果は、CFDN 投与群で 82.1%、CCL 投与群で 81.3% と両群間に有意差を認めず、いずれも高い有効率であった。これを、複雑性尿路感染症を対象として最近行われた比較試験における、対照薬剤としての CCL の有効率と比較すると、ceftibuten

Table 15-1. Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total no. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)						Unchanged	Improved		
			definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not			sub-total	
RBC	CFDN	114							1	1	111	2
	CCL	108							1	1	105	2
Hb	CFDN	114							2	2	110	2
	CCL	108							1	1	105	2
Ht	CFDN	114							1	1	112	1
	CCL	108									106	2
WBC	CFDN	114					1		1	2	90	22
	CCL	108							5	5	96	7
Baso.	CFDN	75									75	
	CCL	72							1	1	70	1
Eosino.	CFDN	75			2		2	1		1	72	
	CCL	72			1		1	1		2	67	2
Neutro.	CFDN	75							3	3	62	10
	CCL	72							4	4	63	5
Lympho.	CFDN	76							3	3	67	6
	CCL	72			1		1		4	4	62	5
Mono.	CFDN	75							2	2	73	
	CCL	72									71	1
Platelets	CFDN	109									108	1
	CCL	100							2	2	96	2

Table 15-2. Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total no. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)						Improved			
			definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not		sub-total	Unchanged	
S-GOT	CFDN	114		1	1	2	1	1	1	2	104	6
	CCL	110		2	3	5	1	1	1	1	100	4
S-GPT	CFDN	114		1	2	3	1	1	2	3	101	7
	CCL	110		1	3	4	1	1	1	1	102	3
Al-p	CFDN	112		1		1				1	110	1
	CCL	109			1	1				1	106	2
D-bilirubin	CFDN	50									50	
	CCL	53		2		2					51	
T-bilirubin	CFDN	64									61	3
	CCL	68		2		2					66	
BUN	CFDN	114						1		1	103	10
	CCL	109							1	1	105	3
S-creatinine	CFDN	114									110	4
	CCL	108									104	4
Na	CFDN	78									77	1
	CCL	73									73	
K	CFDN	78									77	1
	CCL	73									70	3
Cl	CFDN	78									76	2
	CCL	73									71	2
No. of patients with aggravated laboratory test results (%)			CFDN		4/114 (3.5)							
			CCL		7/110 (6.4)							
Statistical test					NS							

Table 16. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
CFDN	61	M	eosino. (8 → [17] → 7*%)
	67	M	eosino. (2 → [7] %) S-GOT (18 → [33] → 15*), S-GPT (13 → [32] → 13*)
	88	M	S-GOT (19 → [43] → 17*), S-GPT ([46] → [96] → 30*), Al-p (95 → [122] → 83*)
	64	M	S-GPT (32 → [58] → 37*)
CCL	77	M	eosino. (5 → [14] → [16]* %), lympho. (37 → [17] → [25]*%)
	81	M	S-GOT (14 → [45] → 17*), S-GPT (9 → [45] → 20*)
	47	F	S-GOT (24 → [68] → [56]*), S-GPT (34 → [70] → [46]*)
	77	M	S-GOT (32 → [76] → 30*), S-GPT (26 → [68] → [32]*)
	62	F	S-GOT ([39] → [69]), S-GPT (29 → [49]), Al-p (239 → [276])
	76	M	S-GOT (21 → [56] → 26*), d-bilirubin ([0.34] → [1.26] → [0.37]*) t-bilirubin ([1.13] → [1.67] → [1.00]*)
	73	F	d-bilirubin (0.13 → [0.79] → [0.27]*), t-bilirubin (0.44 → [1.15] → [0.84]*)

* follow up

[] abnormal value

Table 17. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety rate		Statistical test
						%	95% CI ^{a)}	
CFDN	118	105 (89.0)	7 (5.9)	6 (5.1)	0	89.0	-8.8~8.8	NS
CCL	118	105 (89.0)	11 (9.3)	2 (1.7)	0	89.0		

a) CI: confidence interval of difference (%)

との比較⁵⁾では今回の検討と同様にカテーテル留置症例と *P. aeruginosa* 感染例を除外しているが、有効率は111例中80.2%と今回の成績にきわめて類似している。また、cefotiam hexetil との比較⁶⁾ではカテーテル非留置症例を対象とし、116例中75.9%の有効率が報告されているが、これには *Serratia* 属、*P. aeruginosa* など CCL の適応外菌種が含まれており、これらを除いた71例の有効率は88.7%となっている。さらに、CCL の持続製剤との比較⁹⁾では、カテーテル非留置症例を対象とし、*P. aeruginosa* 感染例17例を含めた検討であるが、94例中66.0%の有効率が報告されている。

したがって今回の検討が外来のカテーテル非留置症例を対象とし、*Pseudomonas* 属による感染例を除外したものであることを考慮すると、CCL 投与群で得られた有効率81.3%は妥当な成績と考えられよう。また、このような CCL 投与群における有効率と全く差を認めなかった CFDN 投与群の成績は、本剤が尿路感染症の治療に際して高い有効性を示唆していると言えよう。

細菌学的効果に関しては、CFDN は GPB に対して 89.7%、GNR に対して91.6%と、両者ともに高い細菌消失率を示し、治療によっても消失しなかった株は GPB、GNR ともに7株のみであったが、その内訳は GPB では

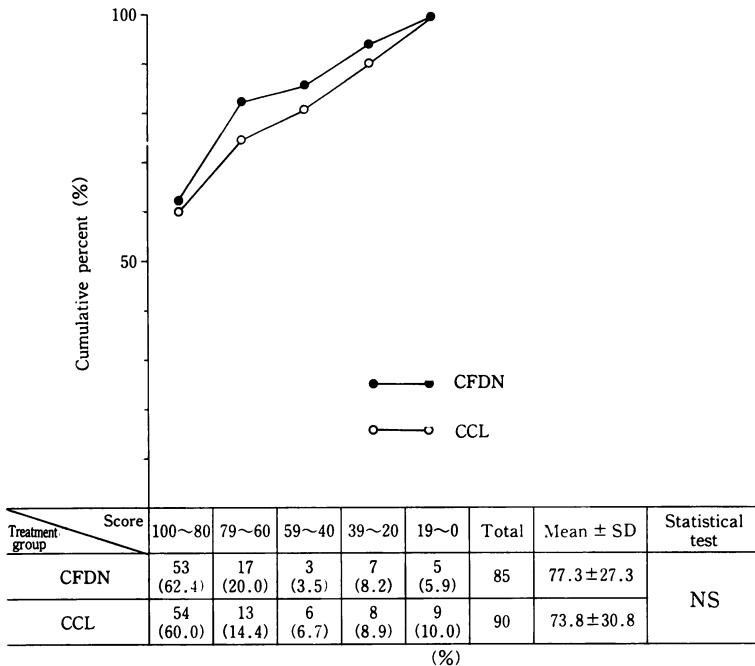


Fig. 3. Clinical value.

Staphylococcus epidermidis と *E.faecium* が各 1 株, *S. haemolyticus* 2 株, *E.faecalis* 3 株であり, また GNR では *E.coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属が各 1 株, *S. marcescens* とインドール陽性 *Proteus* が各 2 株であり, これらの成績は CFDN の試験管内抗菌力の成績をよく反映したものと考えられた。

CFDN の抗菌力が CCL のそれよりすぐれているにもかかわらず, 臨床効果に関しては同等であった理由は, CFDN の投与量が CCL よりすくないこと, CFDN の尿中排泄率が CCL より低く, 尿中濃度も低いためと考えられる。

事実, MIC と細菌学的効果との関係では, 高い細菌消失率を期待できる MIC の上限が, CFDN 投与群では 12.5µg/ml であったのに対し, CCL 投与群では 100µg/ml と高く, これは両剤の尿中排泄率の違いを示すものと考えられるが, 今回得られた両群の細菌消失率がともに 90%前後と, 複雑性尿路感染症としてはきわめて高率であったことから考えると, 逆に今回の検討における投与量の設定が適切であったことを示すものとも言えよう。

今回の検討では対象を外来のカテーテル非留置症例に限定したが, 一般に経口剤の主たる適応は外来症例であり, またカテーテル留置症例では発熱などの急性増悪症状を呈した時期以外は化学療法の必要性はすくないことから, 今回の検討対象は経口剤の有用性を評価する上で必要かつ十分であったものと考えている。

4. 安全性について

自・他覚的副作用の発現頻度は CFDN 投与群で 4.8%, CCL 投与群で 4.1% と両群間に有意差を認めず, とともに消化器系障害が主体であった。

また臨床検査値の異常変動発現頻度に関しても両群間に有意差を認めず, 異常変動の主たるものは GOT, GPT の上昇であったが, いずれも軽度の変動であった。

これらのことから, CFDN は CCL と同様に安全な薬剤であり, その臨床効果をあわせて考えた時, 尿路感染症の治療に際して有用性の高い薬剤であると判断された。

謝 辞

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

- 本研究に参加された研究施設および担当医師(敬称略)
- 札幌医科大学泌尿器科: 熊本悦明, 廣瀬崇興, 恒川琢司
- 釧路赤十字病院泌尿器科: 田仲紀明
- 秋田大学泌尿器科: 土田正義, 原田 忠, 熊崎 匠
- 市立秋田総合病院泌尿器科: 佐々木秀平
- 平鹿総合病院泌尿器科: 高田 斉
- 東北大学泌尿器科: 折笠精一, 星 宣次
- 東京大学泌尿器科: 阿曾佳郎, 押 正也, 朝蔭裕之
- 東京共済病院泌尿器科: 斉藤 功
- 東京都立豊島病院泌尿器科: 岸 洋一
- 三井記念病院泌尿器科: 西村洋司, 富永登志

同愛記念病院泌尿器科：河村 毅，金子裕憲
 東京慈恵会医科大学泌尿器科：町田豊平，鈴木康之
 東京慈恵会医科大学附属柏病院泌尿器科：後藤博一
 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科：小野寺昭一
 順天堂大学泌尿器科：北川龍一，藤田和彦
 順天堂大学附属浦安病院泌尿器科：川地義雄
 葛南病院泌尿器科：岩田真二
 越谷市立病院泌尿器科：諸角誠人
 東海大学泌尿器科：河村信夫，稲土博右
 東海大学附属東京病院泌尿器科：大越正秋，松下一男
 東海大学附属大磯病院泌尿器科：岡田敬司
 田無病院泌尿器科：星野英章
 藤田学園保健衛生大学泌尿器科：名出頼男，日比秀夫
 平塚市民病院泌尿器科：鈴木惠三
 岐阜大学泌尿器科：篠田育男
 岐阜市民病院泌尿器科：土井達朗
 長浜赤十字病院泌尿器科：鄭 漢彬
 金沢大学泌尿器科：久住治男，中嶋和喜
 福井医科大学泌尿器科：岡田謙一郎，中村直博
 京都大学泌尿器科：吉田 修，竹内秀雄，飛田収一
 神戸大学泌尿器科：守殿貞夫，荒川創一，前田浩志
 国立神戸病院泌尿器科：梅津敬一
 社会保険神戸中央病院泌尿器科：伊藤 登
 姫路赤十字病院泌尿器科：富岡 収
 岡山大学泌尿器科：大森弘之，公文裕巳，西谷嘉夫
 岡山市市民病院泌尿器科：難波克一
 笠岡市立市民病院泌尿器科：岸 幹雄
 尾道市立市民病院泌尿器科：赤澤信幸
 社会保険広島市民病院泌尿器科：城仙泰一郎，那須保友
 広島大学泌尿器科：碓井 亞，池本秀昭
 双三中央病院泌尿器科：中津 博
 広島総合病院泌尿器科：藤井元広
 徳島大学泌尿器科：香川 征，上間健造
 藤村診療所：藤村宣夫
 九州大学泌尿器科：熊澤浄一，副島 司，田中正利，尾
 形信雄，松本哲朗
 三信会原病院泌尿器科：原 三信，柳 宗賢，山口秋人
 九州厚生年金病院泌尿器科：尾本徹男

新日鉄八幡病院泌尿器科：永芳弘之，平野 達
 済生会八幡病院泌尿器科：佐藤伸一，原岡正志
 九州労災病院泌尿器科：伊東健治
 久留米大学泌尿器科：江藤耕作，植田省吾
 大牟田市立病院泌尿器科：吉武信行
 鹿児島大学泌尿器科：大井好忠，坂本日朗，後藤俊弘
 国立都城病院泌尿器科：島田 剛
 佐賀県立病院好生館泌尿器科：永田進一
 岐阜大学嫌気性菌実験施設：上野一恵，渡辺邦友
 東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学：佐久間昭

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiot.* 41: 1873~1887, 1988
- 2) SHIMADA K, SOEJIMA R: FK482, a new orally active cephalosporin: Pharmacokinetics and tolerance in healthy volunteers. 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, 1987
- 3) 河田幸道, 他 (10施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefdinir の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 37 (S-2): 874~892, 1989
- 4) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 5) 熊澤浄一, 他 (20施設および関連施設): 複雑性尿路感染症における7432-Sと cefaclor の比較試験. 第35回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 鹿児島, 1987
- 6) 尾形信雄, 他 (9施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する SCE-2174と cefaclor の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* 50: 1423~1439, 1988
- 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) 守殿貞夫, 他 (18施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefaclor 持続製剤 (S 6472) 及び通常製剤の臨床評価. *Jpn. J. Antibiot.* 38: 2735~2769, 1985

COMPARATIVE STUDY OF CEFDINIR AND CEFACTOR IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA*

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
* 40 Tsukasa-cho, Gife 500, Japan

YOSHIKI KUMAMOTO

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

YOSHIO ASO

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

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

YORIO NAIDE

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

HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

KENICHIRO OKADA

Department of Urology, Fukui Medical College

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School

TSUGURU USUI

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

SUSUMU KAGAWA

Department of Urology, School of Medicine, University of Tokushima

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

AKIRA SAKUMA

Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

To evaluate objectively the clinical value of cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, in the treatment of complicated urinary tract infections, a prospective randomised double-blind comparative study was performed using cefaclor (CCL) as a control drug.

The subjects were outpatients aged 16 years or older with complicated urinary tract infections and an underlying urinary tract disease. Subjects with pyuria of 5 or more WBCs/HPF and bacteriuria of 10^4 or more CFU/ml were selected. Patients with indwelling catheter and infection caused by *Pseudomonas* spp. were excluded. The patients were given either CFDN (200 mg t.i.d.) or CCL (500 mg t.i.d.) for 5 days. Using the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, clinical efficacy was evaluated in 95 patients of the CFDN group and 107 patients of the CCL group. There was no significant difference between the two groups in patient characteristics except for the MIC distribution. Therefore, statistical analysis adjusting the MIC distribution was also assessed by the Mantel-Haenszel method.

The overall clinical efficacy rate of CFDN and CCL was 82.1% and 81.3%, with no statistically significant difference. The overall bacteriological eradication rate of CFDN was 90.7% and that of CCL was 85.0%. The difference was again not significant.

The incidence of clinical adverse reactions was 4.8% for CFDN and 4.1% for CCL, and of laboratory adverse reactions, 3.5% for CFDN and 6.4% for CCL: the difference was not statistically significant. No serious reactions were observed in any of the patients. Nor were there other significant differences between the two treatment groups in overall safety rating and clinical value.

We concluded that CFDN (200 mg t.i.d.) is as useful as CCL (500 mg t.i.d.) in the treatment of complicated urinary tract infections.