

## 複雑性尿路感染症に対するloracarbefとcefiximeの比較検討

河田幸道

岐阜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

熊本悦明・広瀬崇興

札幌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

阿曾佳郎・押 正也

東京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

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

河村信夫

東海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

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

河邊香月

浜松医科大学泌尿器科学教室

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

中島光好

浜松医科大学薬理学教室

新しく開発された経口カルバセフェム剤loracarbef(LCBF)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、cefixime(CFIX)を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。

LCBFは1回 400 mg, CFIXは1回 200 mgをいずれも1日2回、7日間投薬した後にUTI薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。総投薬症例260例中LCBF群の100例とCFIX群の96例を有効性の評価対象としたが、LCBF群におけるグラム陽性菌の頻度が有意に高かった以外は両群の背景因子に有意差を認めなかった。

総合臨床効果はLCBF群において有意に高く、有効率はLCBF群で89.0%、CFIX群で79.2%であった。また細菌消失率はLCBF群で150株中92.0%、CFIX群で133株中84.2%であり両群間に有意差を認めなかった。

副作用は、LCBF群の133例中3.0%、CFIX群の125例中4.8%に認められ、臨床検査値の異常変動はLCBF群では1例も認められず、CFIX群では3例(2.7%)に認められたが、いずれも両群間に有意差を認めなかった。有用性はLCBF群において有意に高かった。

これらの成績から、LCBFは尿路感染症の治療において有用な薬剤であり、とくに複雑性尿路感染症では*Pseudomonas aeruginosa*以外の細菌が原因となったカテーテル非留置症

例など、外来の軽症ないし中等症の尿路感染症の治療において有用であると考えられた。

**Key words** : loracarbef, cefixime, 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較試験

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業(株)東京研究所で開発された、はじめての経口用カルバセフェム剤であり<sup>1)</sup>、その抗菌スペクトルはcephalexin(CEX), cefaclor(CCL)と同様であるが、抗菌力はCEXより強く、CCLとはほぼ同等とされる<sup>2)</sup>。またグラム陰性菌に対する抗菌力はcefixime(CFIX)に劣るが、グラム陽性菌に対してはCFIXより強いとされる<sup>3)</sup>。

本剤は内服後速やかに腸管より吸収され、体内で代謝されることなく尿中に排泄されるが、尿中には24時間以内に90%以上が回収され、生物学的利用率はきわめて高いと報告されている<sup>1)</sup>。

本剤については1989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と安全性が確認され、その後行われた臨床用量検討試験<sup>4)</sup>において、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床用量が推定できたので、今回、複雑性尿路感染症に対する本剤の有用性を客観的に評価する目的で、CFIXを対照薬とした二重盲検比較試験を行うこととした。

## I. 対象および方法

### 1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)<sup>5)</sup>に従い、5コ/HPF以上の膿尿と10<sup>4</sup> 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から、経口剤の適応となる軽症または中等症の複雑性尿路感染症に限定する目的で、カテーテル非留置の外来症例<sup>6)</sup>であることも条件として加えた。さらに本剤、CFIXともに無効であることが明確な*Pseudomonas aeruginosa*および真菌分離例と、前立腺術後1ヵ月以内の症例は除外することとした。

これらの症例は1991年8月より1992年3月の間に、全国33ヵ所の共同研究施設を受診し、本検討の実施にあたり十分な説明を行い、試験参加の同意が得られた症例である。なお本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得て行われた。

### 2. 供用薬剤

検討薬剤として1カプセル中にLCBF 200 mgを含有するカプセル(協和醸酵工業株式会社提供)を、また対照薬剤として1カプセル中にCFIX 100 mgを含有するカプセル(藤沢薬品工業株式会社提供)を用いた。

対照薬としてCFIXを選んだ理由は、被検薬と類系の経口セフェム剤の中で、尿路感染症の治療に広く用

いられ、その有効性と安全性に対する評価が一定していること、被検薬と同様にプロドラッグでないこと、食後投薬の規制がないこと、用量検討試験の際にも対照薬として用いられ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プラセボカプセルを用意し、LCBFを投与する群にはLCBFの実薬とCFIXのプラセボが、またCFIXを投与する群にはCFIXの実薬とLCBFのプラセボが投与されるように組み合わせたダブルダミー法を用いることにより、二重盲検法としての適格性を確保した。

1回投薬分の4カプセルを1包としてヒートシールし、2包を1日分とし、7日分を1症例分として1箱に収め、組番号とともに薬剤名として「KT(U)-DBT」と表示したが、箱の外観は識別不能とした。

薬剤は4症例分を1組とし、各組にはLCBFとCFIXがそれぞれ2症例となるようにコントローラー(中島光好)が無作為に割付けを行った。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割付け後、コントローラーが無作為に抽出した各薬剤について、国立予防衛生試験所に依頼し、液体クロマトグラフ法により行った。

### 3. 投薬量および投薬方法

治療担当医師は、患者が対象条件に適合することを確認した後、患者の受付順に組番号の若い順に投薬することとし、両薬剤とも1日2回、朝・夕の食後に服薬するよう指示した。したがって1日投薬量はLCBFは800 mg、CFIXは400 mgとなるが、このような投薬量を設定した根拠は、CFIXの場合は複雑性尿路感染症に対する投薬方法として1回200 mg、1日2回が最も一般的であることによる。

またLCBFに関しては用量検討試験の結果、総合有効率がLCBF 1回 200 mg、1日3回投与群(LC-600群)で22例中77.3%、LCBF 1回 400 mg、1日2回投与群(LC-800群)で86.4%と、有意差は認めないもののLC-800群において高く、一方、自覚的副作用の発現頻度はLC-600群で3.1%、LC-800群で3.0%、また臨床検査の異常値発現頻度はLC-600群で3.4%、LC-800群で0%と、両群間に有意差を認めなかったことから、複雑性尿路感染症に対するLCBFの臨床用量は1日800mg(分2)が適当と判断したことによる。

投薬期間は7日間としたが、これは用量検討試験で実施した3日目と7日目における臨床効果判定の結果、

7日間投薬後における膿尿の正常化率が3日間投薬後より高く、このため有効率では差を認めないが著効率では7日目のほうが高く、したがってエンドポイントとしては7日目が適当と判断したことによる。

#### 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E使用)により分離し、各施設において37℃、24時間培養後に総菌数を判定、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、菌種の同定とMICおよびβ-ラクタマーゼ活性の測定に供した。MICは日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い、LCBFとCFIXについて測定した。またβ-ラクタマーゼ活性は、アシドメトリーディスクとニトロセフィンディスクを用いて測定し、両ディスクともに陽性を示す株をβ-ラクタマーゼ高産生株、アシドメトリーディスクには陰性であるがニトロセフィンディスクには陽性を示す株をβ-ラクタマーゼ低産生株、ニトロセフィンディスク陰性の株をβ-ラクタマーゼ非産生株と判定した。

#### 5. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また投薬後の尿中に投薬前には認められなかった菌種が新たに出現した場合には、投薬後出現細菌として集計した。これらの判定を行う場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や、規定通り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除外した。

これらの不完全例の取り扱い方の決定、また検討条件を満たした症例における臨床効果の判定は、治験総括医師(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5名の委員(広瀬崇興、押 正也、守殿貞夫、大森弘之、熊澤浄一)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、担当医師が自覚症状や尿所見、尿中細菌の推移などを指標として、それぞれの基準で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。

#### 6. 安全性の検討

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を対象として検討した。また臨床検査値に及ぼす影響は、投薬前後それぞれ3日以内に臨床検査が実施されたすべての症例を対象として検討した。

副作用または臨床検査値の悪化が認められた症例は、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段階に判定したが、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

自・他覚的副作用および臨床検査値に及ぼす影響を勘案して、担当医師が薬剤の概括安全度を「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段階に判定したが、その評価対象は副作用および臨床検査値に及ぼす影響の評価対象とした症例のうち、臨床検査の血液、肝、腎機能検査の各1項目以上が実施された症例とした。ただし副作用発現症例、臨床検査値異常変動症例はすべて評価対象に加えた。

#### 7. 有用性の検討

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が有用性を判定したが、その評価対象は、有効性と概括安全度いずれもの評価対象となった症例とした。ただし副作用または臨床検査値異常変動発現症例は、有効性の評価対象から除外されていても有用性の評価対象には加えることにした。

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症例記録を回収し、記載事項を確認した上で、小委員会において不完全例の判定を行い、また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、研究参加者立ち会いのもと、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に協和醸酵工業(株)が行った。主要な解析項目の総合臨床効果、概括安全度、有用性に対して、2標本Wilcoxon検定とあらかじめ設定した区切りを用いてFisherの直接確率計算法を実施した。副次的な解析項目では、2×2分割表に対してFisherの直接確率計算法を用い、それ以外の分割表でカテゴリーに順序のある場合には2標本Wilcoxon検定を、順序のない場合には $\chi^2$ 検定を用いて主要な解析項目の結果を裏付けるデータを探索した。症例の採否、背景因子の解析にはFisherの直接確率計算法、 $\chi^2$ 検定、2標本Wilcoxon検定、t検定の中からデータの尺度、性質に応じて単独あるいは複数の方法を用いて、2群間の不均衡の有無

を検討した。不均衡が認められた場合には、Mantel-Haenszel法または拡張Mantel法を用いてその不均衡が結果に与えた影響を検討した。有意水準は両側5%としたが、参考のため両側1%の結果も表記することとした。

## II. 成績

### 1. 供用薬剤の適合性

両薬剤の含量試験の成績は、表示力価に対しLCBFは99.5%、CFIXは98.8%であり、基準に合致するものであった。またLCBFのプラセボカプセル、CFIXのプラセボカプセルともに主薬を全く含有しておらず、外観上もそれぞれの実薬と識別不能であることが確認された。

### 2. 検討症例数 (Table 1)

投薬が行われた症例は全体で260例であったが、不

適格例が48例、中止例が3例、脱落例が1例、処置違反例が6例、処置不遵守例が6例あり、これらの不完全例64例を除くLCBF投与群(LCBF群)の100例、CFIX投与群(CFIX群)の96例を有効性の評価対象とした。

不完全例の内訳はTable 2に示したが、不適格例として菌数が $10^4$  CFU/ml未満の症例が最も多く、ついで*P. aeruginosa*分離例、真菌分離例が多かった。

自・他覚的副作用は直前までCFIXの投与が行われていた1例と、投薬開始以降来院しなかった1例を除くLCBF群の133例とCFIX群の125例を評価対象とした。また臨床検査値に及ぼす影響は、投薬前後の臨床検査が実施されなかった17例、検査日が前後4日以上ずれた10例、および直前までCFIXが投与されていた1例の計28例を除くLCBF群の119例とCFIX群の113

Table 1. Patients assessed

No. of patients evaluated for	Treatment group		Statistical test
	Loracarbef	Cefixime	
Clinical efficacy	100	96	NS
Clinical adverse reactions	133	125	NS
Laboratory adverse reactions	119	113	NS
Overall safety rating	115	115	NS
Clinical value	90	95	NS
Total no. of patients	134	126	

NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion

	Reason	Treatment group	
		Loracarbef	Cefixime
Ineligibility	bacteriuria less than $10^4$ CFU/ml	20	14
	infection due to <i>P. aeruginosa</i>	2	4
	infection due to fungi	2	1
	infection due to <i>P. aeruginosa</i> and fungi	1	1
	inpatient	1	1
	administration of cefixime just before treatment	0	1
	sub-total	26	22
Discontinuation	discontinuance due to side-effects	0	3
Dropout	no visit after first consultation	1	0
	shortage in duration of medication	1	0
Violation	combination of other antimicrobial agent	1	0
	no examination of bacteriuria	3	1
	sub-total	5	1
Therapeutic noncompliance	delayed urine examination after treatment	2	4
Total		34	30

例を評価対象とした。

概括安全度は副作用、臨床検査値に及ぼす影響の検討のいずれからも除外された2例と、副作用の評価対象とはなったが臨床検査値に及ぼす影響の検討からは除外された26例から、副作用が認められた3例を除く23例、血液、肝、腎機能検査のいずれかが実施されなかった5例の計30例を評価対象から除き、LCBF群、CFIX群ともに115例を評価対象とした。

有用性は、有効性と概括安全度の評価のいずれからも除外された12例、概括安全度の評価対象とはなったが有効性の評価対象からは除外された52例から、

副作用または臨床検査値異常が発現した7例を除く45例、有効性の評価対象とはなったが概括安全度の評価からは除外された18例の計75例を除くLCBF群の90例とCFIX群の95例を評価対象とした。

### 3. 背景因子

有効性の評価対象とした症例における各種患者背景因子を両群間で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有意差は認められなかった。また原因菌分布はTable 4に示したように、全体としての菌種の分布には両群間に有意差を認めなかったが、グラム陽性菌とグラム陰性菌の頻度として

Table 3. Background characteristics of the patients

Characteristics		Loracarbef	Cefixime	Statistical test
Sex	male	51	51	NS
	female	49	45	
Age (yr)	16~19	0	0	NS
	20~29	3	1	
	30~39	3	6	
	40~49	5	9	
	50~59	20	17	
	60~69	30	23	
	70~79	29	34	
80~	10	6		
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection group 3 (upper UTI)	13	19	NS
	group 4 (lower UTI)	50	49	
	polymicrobial infection group 6 (no indwelling catheter)	37	28	
Grade of pyuria	± (5~9 cells/HPF)	5	4	NS
	+ (10~29 cells/HPF)	20	24	
	++	42	41	
	##	33	27	
Grade of bacteriuria	10 <sup>4</sup> CFU/ml	15	10	NS
	10 <sup>5</sup> CFU/ml	10	12	
	10 <sup>6</sup> CFU/ml	32	36	
	10 <sup>7</sup> CFU/ml	43	38	
β-Lactamase activity	high	20	18	NS
	low	21	34	
	none	103	73	
	unknown	6	8	
Underlying disease	neurogenic bladder	48	48	NS
	upper urinary tract disorder <sup>a)</sup>	5	9	
	lower urinary tract disorder <sup>b)</sup>	22	20	
	tumor, cancer, calculus	25	19	
Symptom	-	46	45	NS
	+	33	31	
	++	15	11	
	##	6	9	

a): hydronephrosis, cystic disease of kidney, ureteral stricture, vesico-ureteral reflux

b): benign prostatic hypertrophy, urethral stricture, urethral caruncle

NS: not significant

Table 4. Organisms isolated before treatment

	Isolate	Loracarbef	Cefixime	Statistical test
		no. of strains (%)	no. of strains (%)	
GPB <sup>a)</sup>	<i>S. aureus</i>	14 (9.3)	4 (3.0)	NS
	<i>S. epidermidis</i>	11 (7.3)	10 (7.5)	
	<i>S. hominis</i>	2 (1.3)	1 (0.8)	
	<i>S. haemolyticus</i>	7 (4.7)	5 (3.8)	
	<i>S. saprophyticus</i>		1 (0.8)	
	<i>S. simulans</i>	1 (0.7)	1 (0.8)	
	<i>S. xylosus</i>	1 (0.7)		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	6 (4.0)	3 (2.3)	
	<i>S. agalactiae</i>	2 (1.3)	2 (1.5)	
	<i>S. bovis</i>	1 (0.7)		
	<i>Streptococcus</i> spp.		2 (1.5)	
	<i>E. avium</i>		2 (1.5)	
	<i>E. faecalis</i>	24 (16.0)	14 (10.5)	
	<i>E. faecium</i>	3 (2.0)	2 (1.5)	
	<i>C. xerosis</i>	2 (1.3)		
	<i>Corynebacterium</i> sp.		1 (0.8)	
<i>A. viridans</i>		1 (0.8)		
GPC <sup>b)</sup>	1 (0.7)			
	sub-total	75 (50.0)	49 (36.8)	p < 0.05
GNR <sup>c)</sup>	<i>E. coli</i>	39 (26.0)	36 (27.1)	NS
	<i>E. fergusonii</i>	1 (0.7)		
	<i>C. freundii</i>	1 (0.7)	3 (2.3)	
	<i>K. pneumoniae</i>	12 (8.0)	10 (7.5)	
	<i>K. oxytoca</i>	2 (1.3)	3 (2.3)	
	<i>E. cloacae</i>	3 (2.0)	6 (4.5)	
	<i>E. aerogenes</i>		3 (2.3)	
	<i>E. agglomerans</i>	1 (0.7)		
	<i>Enterobacter</i> sp.	1 (0.7)		
	<i>S. marcescens</i>	6 (4.0)	7 (5.3)	
	<i>Serratia</i> spp.		2 (1.5)	
	<i>P. vulgaris</i>	1 (0.7)	2 (1.5)	
	<i>P. mirabilis</i>	2 (1.3)	3 (2.3)	
	<i>M. morgani</i>	2 (1.3)	1 (0.8)	
	<i>Acinetobacter</i> spp.		2 (1.5)	
	<i>A. faecalis</i>	2 (1.3)	2 (1.5)	
	<i>P. cepacia</i>		1 (0.8)	
	<i>P. vesicularis</i>		1 (0.8)	
	<i>X. maltophilia</i>	1 (0.7)		
	<i>F. meningosepticum</i>		1 (0.8)	
<i>F. odoratum</i>		1 (0.8)		
GNF-GNR <sup>d)</sup>	1 (0.7)			
	sub-total	75 (50.0)	84 (63.2)	
	Total	150 (100)	133 (100)	

a) GPB: Gram-positive bacteria b) GPC: Gram-positive coccus

c) GNR: Gram-negative rods

d) GNF-GNR: glucose-nonfermentative Gram-negative rod

NS: not significant

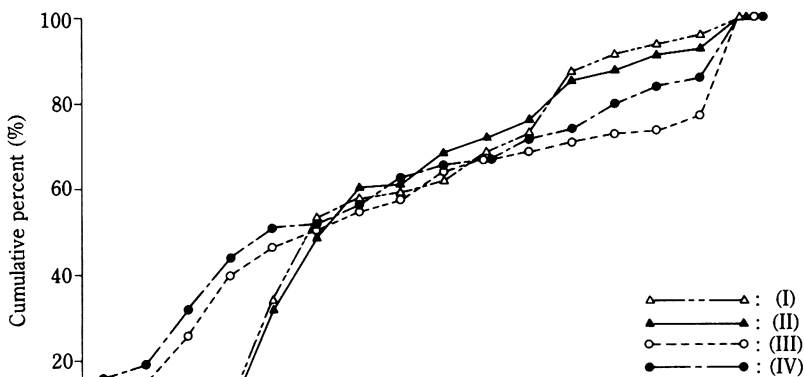
まとめた場合には有意差が認められ、LCBF群におけるグラム陽性菌の頻度が有意に高かった。このため総合臨床効果、細菌学的効果に関して両群間の比較を行う場合には偏りを補正する検定(拡張Mantel法またはMantel-Haenszel法)も行うこととした。

原因菌に対するLCBFとCFIXのMICは269株について測定されたが、Fig.1のようにLCBFのMIC(I:II),

CFIXのMIC(III:IV)のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

4. 分離菌に対するMIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され、MICが測定されたグラム陽性菌114株とグラム陰性菌155株に対する両剤のMICはTable 5に示したように、グラム陽性菌に対してはLCBFが有意にすぐれて



MICs of	Treatment group	MIC (μg/ml)														Statistical test			
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		800	>800	Total
Loracarbef	Loracarbef (I)	2	1	2	10	35	26	7	2	4	9	7	21	5	3	4	6	144	NS
	Cefixime (II)				12	28	21	14	1	9	5	5	12	2	5	2	9	125	
Cefixime	Loracarbef (III)	14	7	15	21	9	5	7	5	9	4	2	3	3	2	4	34	144	NS
	Cefixime (IV)	19	4	16	15	9	2	6	6	4	2	7	2	7	6	2	18	125	

NS: not significant

Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates (10<sup>6</sup> CFU/ml).

Table 5. MICs of loracarbef and cefixime for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Geometric mean MIC	Mode	Statistical test	β-Lactamase activity (μg/ml)		
									high	low	none
GPB <sup>a)</sup>	114	Loracarbef	≤0.05 ~ >800	25	200	16.4	100	p < 0.01	10	2	102
		Cefixime	0.2 ~ >800	400	>800	98.2	>800		(8.8)	(1.8)	(89.5)
GNR <sup>b)</sup>	155	Loracarbef	0.2 ~ >800	0.78	400	3.3	0.78	p < 0.01	28	53	74
		Cefixime	≤0.05 ~ >800	0.39	25	0.5	0.05		(18.1)	(34.2)	(47.7)
Total	269	Loracarbef	≤0.05 ~ >800	1.56	400	6.5	0.78	p < 0.05	38	55	176
		Cefixime	≤0.05 ~ >800	1.56	>800	4.8	>800		(14.1)	(20.4)	(65.4)

a) GPB: Gram-positive bacteria

b) GNR: Gram-negative rods

おり、CFIXとのMICの差は平均3.0管であった。

一方グラム陰性菌に対するMICはCFIXが有意にすぐれており、LCBFのMICとの差は平均2.7管であり、分離菌全体に対するMICもCFIXが有意にすぐれていたが、両剤のMICの差は平均0.3管と小さかった。

両剤はともにグラム陰性菌に対するMICがグラム陽性菌に対するMICよりすぐれていたが、その差はLCBFでは平均2.2管であるのに対し、CFIXでは平均8.0管と、より著明であった。

$\beta$ -ラクタマーゼ高産生菌は、グラム陽性菌では114株中10株(8.8%)、グラム陰性菌では155株中28株(18.1%)認められた。また高産生菌と低産生菌をあわせた頻度は、グラム陽性菌で10.5%、グラム陰性菌で52.3%と、グラム陰性菌において高かったが、全般的には低率であった。なお、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生能とMICの間には明確な関係は認められず、両剤とも $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対しても良好なMICを示していた。

## 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 6に示したようにLCBF群の100例では著効62例(62.0%)、有効27例(27.0%)、著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)は89.0%、CFIX群の96例では著効45例(46.9%)、有効31例(32.3%)、有効率79.2%であり、LCBF群における臨床効果が有意にす

ぐれており、LCBF群の著効率が高かった。

これをUTI疾患病態群毎に比較すると、単数菌感染例である第3群と第4群ではいずれも有意差を認めず、また単数菌感染例全体としても有意差を認めなかったが、複数菌感染例である第6群ではLCBF群における臨床効果が有意にすぐれており、著効率においてもLCBF群が高かった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿と細菌尿に対する効果の関係はTable 7に示したが、膿尿に対する効果には有意差を認めなかったが、細菌尿に対する効果はLCBF群において有意にすぐれており、陰性化率においてもLCBF群が有意にすぐれていた( $p < 0.01$ )。

### 2) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 8に示したように、LCBF群から分離された150株中138株(92.0%)、CFIX群から分離された133株中112株(84.2%)が消失し、LCBF群における細菌消失率がCFIX群より高かった。

これをグラム陽性菌とグラム陰性菌にわけて検討すると、グラム陽性菌の消失率はLCBF群において有意に高かったが、グラム陰性菌の消失率に関しては両群間に有意差は認められなかった。

また菌種毎の比較では、LCBF群における *Enterococcus faecalis* と *Enterobacter cloacae* の消失率がCFIX群より高かった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 9-1, 9-2に示したが、LCBF群ではMICが400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株の消

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

Type of infection	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	Loracarbef	8 (61.5)	3 (23.1)	2 (15.4)	84.6	NS
		Cefixime	19 (42.1)	6 (31.6)	5 (26.3)	73.7	
	group 4 (lower UTI)	Loracarbef	50 (62.0)	15 (30.0)	4 (8.0)	92.0	NS
		Cefixime	49 (59.2)	13 (26.5)	7 (14.3)	85.7	
Polymicrobial infection (no indwelling catheter)	group 6	Loracarbef	23 (62.2)	9 (24.3)	5 (13.5)	86.5	$p < 0.01$
		Cefixime	28 (28.6)	12 (42.9)	8 (28.6)	71.4	
Total		Loracarbef	100 (62.0)	27 (27.0)	11 (11.0)	89.0	$p < 0.05$
		Cefixime	96 (46.9)	31 (32.3)	20 (20.8)	79.2	

NS: not significant



失率は高く、134株中127株(94.8%)が消失しているのに対し、MICが800  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると消失率は低下し、10株中5株(50.0%)が消失したのみであり、この間に有意差が認められた( $p < 0.01$ )。

一方CFIX群ではMICと消失率の関係はあまり明確ではないが、MICが50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株では消失率は良好で90株中82株(91.1%)までが消失しているが、MICが100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると消失率は若干低下し、35株中24株(68.6%)の消失にとどまり、やはりこの間に有意差が認められた( $p < 0.01$ )。

### 3) 投薬後出現細菌

投薬後の尿中に新たに出現した細菌は、Table 10に示したようにLCBF群では14例(14.0%)から18株、CFIX群では21例(21.9%)から41株分離されたが、その出現頻度に関して両群間に有意差を認めず、また出現菌種の内訳に関しても有意差を認めなかった。しかしLCBF群では、グラム陽性菌よりグラム陰性菌の頻度が高かったのに対し、CFIX群ではグラム陽性菌の頻度のほうが高かった点で異なっていた。

### 4) 担当医師が判定した臨床効果

担当医師が判定した臨床効果は、Table 11のように両群間に有意差を認めなかったが、UTI薬効評価基準に従って判定した臨床効果とほぼ類似した成績であった。

### 6. 安全性

自・他覚的副作用はTable 12のように、LCBF群の133例中4例(3.0%)に5件、CFIX群の125例中6例(4.8%)に8件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

副作用の内訳は、LCBF群では5件中3件までが消化器系障害であり、またその程度は重度の下痢の1件を除く他の4件ではいずれも軽度ないし中等度であり、投薬が中止された症例は4例中2例であった。一方CFIX群では8件中4件が消化器系障害であり、副作用の程度は4件が軽度、4件が重度と判定され、6例中3例で投薬が中止された。

臨床検査値異常はTable 13のように、LCBF群の119例では1例も認められず、CFIX群の113例では3例(2.7%)に7件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

概括安全度はTable 14のように、両群間に有意差を認めず、「ほぼ安全である」を含めた安全率はLCBF群で98.3%、CFIX群で95.7%であった。安全性に「問題がある」と判定された症例はLCBF群に1例、CFIX群に2例認められたが、LCBF群の1例は下痢と全身搔痒感が出現し、このうち下痢が重度と判定され投薬が中止された症例、CFIX群の2例は重度の全身脱力感が出現し投薬が中止された1例と、顔のほてり、頻脈、脱力

Table 7. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Treatment group				
Eliminated	Loracarbef	62	5	16	83 (83.0)
	Cefixime	45	7	10	
Decreased	Loracarbef	2	0	1	3 ( 3.0)
	Cefixime	1	1	1	
Replaced	Loracarbef	2	1	3	6 ( 6.0)
	Cefixime	10	1	3	
Unchanged	Loracarbef	1	2	5	8 ( 8.0)
	Cefixime	5	2	10	
Effect on pyuria	Loracarbef	67 (67.0)	8 ( 8.0)	25 (25.0)	patient 100 total 96
	Cefixime	61 (63.5)	11 (11.5)	24 (25.0)	
Excellent	Loracarbef	62 (62.0)	Overall efficacy rate Loracarbef 89/100 (89.0) Cefixime 76/96 (79.2)  ( statistical test ) effect on pyuria : NS effect on bacteriuria : $p < 0.01$		
	Cefixime	45 (46.9)			
Moderate	Loracarbef	27 (27.0)			
	Cefixime	31 (32.3)			
Poor	Loracarbef	11 (11.0)			
	Cefixime	20 (20.8)			

NS: not significant

(%)

Table 8. Bacteriological response to the treatment

Isolate	Loracarbef			Cefixime			Statistical test
	no. of strains	eradicated (%)	persisted <sup>a)</sup>	no. of strains	eradicated (%)	persisted <sup>a)</sup>	
<i>S. aureus</i>	14	13	1	4	4		NS
<i>S. epidermidis</i>	11	11		10	10		—
<i>S. hominis</i>	2	2		1	1		—
<i>S. haemolyticus</i>	7	7		5	4	1	NS
<i>S. saprophyticus</i>				1	1		—
<i>S. simulans</i>	1	1		1	1		—
<i>S. xylosus</i>	1	1					—
<i>Staphylococcus</i> spp.	6	6		3	3		—
<i>S. agalactiae</i>	2	2		2	2		—
<i>S. bovis</i>	1	1					—
<i>Streptococcus</i> spp.				2	2		—
<i>E. avium</i>				2	2		—
<i>E. faecalis</i>	24	21	3	14	8	6	NS
<i>E. faecium</i>	3	3		2	1	1	NS
<i>C. xerosis</i>	2	2					—
<i>Corynebacterium</i> sp.				1		1	—
<i>A. viridans</i>				1	1		—
GPC <sup>c)</sup>	1	1					—
sub-total	75	71 (94.7)	4	49	40 (81.6)	9	p < 0.05
<i>E. coli</i>	39	38	1	36	35	1	NS
<i>E. fergusonii</i>	1	1					—
<i>C. freundii</i>	1	1		3	1	2	NS
<i>K. pneumoniae</i>	12	12		10	10		—
<i>K. oxytoca</i>	2	1	1	3	3		NS
<i>E. cloacae</i>	3	2	1	6		6	NS
<i>E. aerogenes</i>				3	1	2	—
<i>E. agglomerans</i>	1	1					—
<i>Enterobacter</i> sp.	1		1				—
<i>S. marcescens</i>	6	5	1	7	7		NS
<i>Serratia</i> spp.				2	2		—
<i>P. vulgaris</i>	1		1	2	2		NS
<i>P. mirabilis</i>	2	2		3	3		—
<i>M. morgani</i>	2	1	1	1	1		NS
<i>Acinetobacter</i> spp.				2	2		—
<i>A. faecalis</i>	2	2		2	2		—
<i>P. cepacia</i>				1		1	—
<i>P. vesicularis</i>				1	1		—
<i>X. maltophilia</i>	1		1				—
<i>F. meningosepticum</i>				1	1		—
<i>F. odoratum</i>				1	1		—
GNF-GNR <sup>e)</sup>	1	1					—
sub-total	75	67 (89.3)	8	84	72 (85.7)	12	NS
Total	150	138 (92.0)	12	133	112 (84.2)	21	NS

a) regardless of bacterial count

b) GPB: Gram-positive bacteria

c) GPC: Gram-positive coccus

d) GNR: Gram-negative rods e) GNF-GNR: glucose-nonfermentative Gram-negative rod

感が出現し、顔のほてりと頻脈が重度と判定され、投薬が中止された1例であった。

7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が判定した有用性は、Table 15のようにLCBF群において有意に高く、その平均スコアもLCBF群で82.2と、CFIX群の75.0より有意に高かった(p<0.05)。

Ⅲ. 考 察

今回の検討で得られた総合臨床効果はCFIX群に比

べLCBF群において有意にすぐれ、有効率はLCBF群で89.0%、CFIX群で79.2%であった。

LCBF群において得られた有効率89.0%は、一般臨床試験<sup>9)</sup>において、今回の検討対象と同様に*P. aeruginosa*を含まないカテーテル非留置症例に1日 800 mg (分2)を投薬した際に得られた47例中87.2%、また先に行われた用量検討試験の際に得られた22例中86.4%の有効率にきわめて近似していた。

一方対照薬として用いたCFIXの複雑性尿路感染症

Table 9-1. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC (µg/ml)																Not done	Total (eradication rate, %)
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800		
<i>S. aureus</i>	Loracarbef				1/1	3/3	2/2			1/1					2/2	3/4		1/1	13/14 (92.9) 4/4
	Cefixime								1/1		1/1			1/1	1/1				
<i>S. epidermidis</i>	Loracarbef			1/1	1/1	5/5		1/1		1/1								2/2	11/11 (100) 10/10 (100)
	Cefixime						2/2	2/2	1/1		2/2	1/1	2/2						
<i>S. hominis</i>	Loracarbef						1/1											1/1	2/2 1/1
	Cefixime									1/1									
<i>S. haemolyticus</i>	Loracarbef					2/2			2/2	1/1	2/2								7/7 4/5
	Cefixime									1/2		1/1	1/1		1/1				
<i>S. saprophyticus</i>	Loracarbef										1/1								1/1
	Cefixime																		
<i>S. simulans</i>	Loracarbef					1/1													1/1 1/1
	Cefixime													1/1					
<i>S. xylosus</i>	Loracarbef									1/1									1/1
	Cefixime																		
Staphylococcus spp.	Loracarbef					3/3	1/1			1/1								1/1	6/6 3/3
	Cefixime						1/1											2/2	
<i>S. agalactiae</i>	Loracarbef					1/1	1/1												2/2 2/2
	Cefixime					2/2													
GPB <sup>a)</sup> <i>S. bovis</i>	Loracarbef			1/1															1/1
Streptococcus spp.	Loracarbef																		2/2
	Cefixime																		
<i>E. avium</i>	Loracarbef																		2/2
	Cefixime																	2/2	
<i>E. faecalis</i>	Loracarbef										2/3	17/19	2/2						21/24 (87.5) 8/14 (57.1)
	Cefixime														8/13			0/1	
<i>E. faecium</i>	Loracarbef								1/1				2/2						3/3 1/2
	Cefixime																1/2		
<i>C. xerosis</i>	Loracarbef	1/1	1/1																2/2
	Cefixime																		
<i>Corynebacterium</i> sp.	Loracarbef																0/1		0/1
	Cefixime																		
<i>A. viridans</i>	Loracarbef																		1/1
	Cefixime														1/1				
GPC <sup>b)</sup>	Loracarbef	1/1																	1/1
sub-total	Loracarbef	2/2	1/1	1/1	1/1	4/4	14/14	4/4	2/2	3/3	4/4	4/5	19/21	2/2	2/2	3/4		5/5	71/75 (94.7) 40/49 (81.6)
	Cefixime			2/2			3/3	2/2	3/3	1/2	4/4	1/1	5/5	3/4		12/18		4/5	

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

b) GPC: Gram-positive coccus

Table 9-2. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC (µg/ml)															Not done	Total (eradication rate, %)	
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800			>800
<i>E. coli</i>	Loracarbef			1/1	8/8	20/21	7/7			2/2									38/39 (97.4)
	Cefixime	3/3	4/4	16/16	10/10	2/2		0/1											35/36 (97.2)
<i>E. fergusonii</i>	Loracarbef							1/1											1/1
	Cefixime																		
<i>C. freundii</i>	Loracarbef					1/1	0/1				0/1							1/1	1/1
	Cefixime																		1/3
<i>K. pneumoniae</i>	Loracarbef			1/1	10/10	1/1													12/12 (100)
	Cefixime	8/8				2/2													10/10 (100)
<i>K. oxytoca</i>	Loracarbef							0/1		1/1									1/2
	Cefixime	3/3																	3/3
<i>E. cloacae</i>	Loracarbef									1/2								1/1	2/3
	Cefixime				0/1		0/1	0/1					0/1	0/1				0/1	0/6
<i>E. aerogenes</i>	Loracarbef					1/2												0/1	1/3
	Cefixime																		
<i>E. agglomerans</i>	Loracarbef							1/1											1/1
	Cefixime																		
Enterobacter sp.	Loracarbef																	0/1	0/1
	Cefixime																		
<i>S. marcescens</i>	Loracarbef									2/2		2/2	1/1		0/1				5/6
	Cefixime			2/2	1/1	1/1				1/1		1/1	1/1						7/7
GNR <sup>c)</sup> <i>Serratia</i> spp.	Loracarbef																		
	Cefixime			1/1														1/1	2/2
<i>P. vulgaris</i>	Loracarbef																	0/1	0/1
	Cefixime	2/2																	2/2
<i>P. mirabilis</i>	Loracarbef						1/1			1/1									2/2
	Cefixime	3/3																	3/3
<i>M. morgani</i>	Loracarbef						0/1						1/1						1/2
	Cefixime								1/1										1/1
<i>Acinetobacter</i> spp.	Loracarbef									1/1								1/1	2/2
	Cefixime																		
<i>A. faecalis</i>	Loracarbef						1/1											1/1	2/2
	Cefixime								1/1	1/1									2/2
<i>P. cepacia</i>	Loracarbef												0/1						0/1
	Cefixime																		
<i>P. vesicularis</i>	Loracarbef							1/1											1/1
	Cefixime																		
<i>X. maltophilia</i>	Loracarbef																	0/1	0/1
	Cefixime																		
<i>F. meningosepticum</i>	Loracarbef																		
	Cefixime												1/1						1/1
<i>F. odoratum</i>	Loracarbef																		
	Cefixime									1/1									1/1
GNF-GNR <sup>d)</sup>	Loracarbef						1/1												1/1
	Cefixime																		
sub-total	Loracarbef			1/1	9/9	30/31	11/12	2/3		1/1	4/5	2/2	3/3	1/1		2/6	1/1	67/75 (89.3)	
	Cefixime	19/19	4/4	16/16	13/13	7/9	1/2	1/3	3/4	1/1	2/3	0/1	2/2	1/2	0/2	2/3		72/84 (85.7)	
Total (eradication rate, %)	Loracarbef	2/2	1/1	2/2	10/10	34/35	25/26	6/7	2/2	4/4	8/9	6/7	19/21	5/5	3/3	3/4	2/6	6/6	138/150 (92.0)
	Cefixime	19/19	4/4	16/16	15/15	7/9	1/2	4/6	5/6	4/4	1/2	6/7	1/2	7/7	4/6	0/2	12/18	6/8	112/133 (84.2)

no. of strains eradicated/no. of strains isolated c) GNR: Gram-negative rods

d) GNF-GNR: glucose-nonfermentative Gram-negative rod

Table 10. Strains appearing after treatment

Isolate <sup>a)</sup>	No. of strains		Statistical test	
	Loracarbef	Cefixime		
GPB <sup>b)</sup>	<i>S. epidermidis</i>	4	NS	
	<i>S. haemolyticus</i>	5		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	2		
	<i>E. avium</i>	2		
	<i>E. faecalis</i>	4		
	<i>E. faecium</i>	3		
	<i>E. durans</i>	1		
	<i>Enterococcus</i> sp.	1		
sub-total	6	23		
GNR <sup>c)</sup>	<i>C. freundii</i>	1		NS
	<i>K. pneumoniae</i>	1		
	<i>E. cloacae</i>		1	
	<i>E. aerogenes</i>		1	
	<i>P. vulgaris</i>	1		
	<i>P. rettgeri</i>	1		
	<i>Proteus</i> sp.	1		
	<i>M. morganii</i>	1		
	<i>Acinetobacter</i> spp.		2	
	<i>A. faecalis</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	
	<i>P. cepacia</i>		1	
	<i>Pseudomonas</i> spp.		2	
	<i>X. maltophilia</i>		3	
	<i>F. meningosepticum</i>		1	
	<i>F. indologenes</i>		1	
	<i>Flavobacterium</i> sp.		1	
GNF-GNR <sup>d)</sup>	2	1		
sub-total	12	17		
Yeast		1		
Total	18	41		
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients (%)	14/100 (14.0)	21/96 (21.9)	NS	

a) regardless of bacterial count b) GPB: Gram-positive bacteria c) GNR: Gram-negative rods

d) GNF-GNR: glucose-nonfermentative Gram-negative rods NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy as assessed by the attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Loracarbef	100	55 (55.0)	29 (29.0)	10 (10.0)	6 (6.0)	84.0	NS
Cefixime	96	48 (50.0)	27 (28.1)	12 (12.5)	9 (9.4)	78.1	

NS: not significant

(%)

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Treatment	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
Loracarbef	47	F	epigastric pain	3	continued	none	+	probable	4/133 (3.0)	NS
	20	M	stools watery	1	discontinued	none	++	possible		
	49	M	diarrhoea	5	discontinued	none	##	probable		
	79	F	itching generalized vision blurred	1	continued	none	+	possible		
Cefixime	79	M	abdominal pain	2	continued	none	+	probable	6/125 (4.8)	NS
	49	M	diarrhoea	1	discontinued	none	##	definite		
	65	F	diarrhoea	1	continued	none	+	possible		
	83	F	stomach discomfort	3	continued	none	+	possible		
	68	F	weakness generalized hot flushes facial tachycardia weakness	1 3	discontinued	none	## ## +	probable		

NS: not significant

Table 13. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Items and changes of abnormal values	Incidence (%)	Statistical test
Loracarbef				0/119 (0)	NS
Cefixime	57	F	GOT (30→154), GPT (34→220), ALP (92→181)	3/113 (2.7)	
	80	M	GOT (22→69), GPT (26→59)		
	74	M	leukocyte (cell) (4400→2700), neutrophilic leukocyte (%) (66→39)		

GOT: glutamic oxaloacetic transaminase (IU) GPT: glutamic pyruvic transaminase (IU)

ALP: alkaline phosphatase (IU) NS: not significant

Table 14. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Statistical test
Loracarbef	115	110 (95.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	NS
Cefixime	115	106 (92.2)	4 (3.5)	3 (2.6)	2 (1.7)	

NS: not significant

(%)

Table 15. Clinical value

Treatment group	No. of patients	Score (mm)					Mean ± SD	Statistical test
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0		
Loracarbef	90	62 (68.9)	16 (17.8)	6 (6.7)	4 (4.4)	2 (2.2)	82.2 ± 20.7	p < 0.05
Cefixime	95	51 (53.7)	28 (29.5)	7 (7.4)	4 (4.2)	5 (5.3)	75.0 ± 24.6	

(%)

に対する有効率は、開発時の二重盲検比較試験<sup>10)</sup>の成績では、今回と同じ投薬量であるが120例中61.7%であり、今回の成績はこれを上回るものであった。これは開発時の比較試験の対象にカテーテル留置症例と*P. aeruginosa*分離例も含まれていたためと思われる、その後cefetamet pivoxilの開発時に行われた二重盲検比較試験<sup>11)</sup>では、カテーテル留置症例と*Pseudomonas*属分離例を除外して行われているが、対照薬として用いられたCFIX 1日 400 mg (分2)の有効率は85例中75.3%、またLCBFの用量検討試験に際して対照薬として用いられたCFIXの有効率は23例中82.6%であり、今回得られた有効率79.2%は、これらの成績にはほぼ近似したものであった。

なお背景因子の検討において、原因菌としてのグラム陽性菌とグラム陰性菌の頻度に関して有意差が認められ、LCBF群におけるグラム陽性菌の頻度がCFIX群にくらべ有意に高く、逆にグラム陰性菌の頻度はLCBF群において有意に低かったが、両剤の抗菌力、抗菌スペクトルの特性を考えた時、この背景因子の偏りがLCBF群に有利に、CFIX群に不利に働くとは考え難い。

しかし念のため両群の症例をグラム陽性菌感染例、グラム陰性菌感染例、両者の複数菌感染例に分類した上で拡張Mantel法による補正検定を行ったが、 $p < 0.05$ で両群の臨床効果に有意差が認められることになり、また背景因子としてのグラム陽性菌感染例、グラム陰性菌感染例、両者の複数菌感染例の分布に関しても両群間に有意差は認められなかったことから、この背景因子の偏りは両群の総合臨床効果に影響していないものと判断された。

総合臨床効果をUTI疾患病態群毎に比較した場合、単数菌感染例である第3群と第4群では有意差は認められなかったが、複数菌感染例である第6群ではLCBF群の臨床効果が有意にすぐれ、これが全体としての臨床効果にも反映して有意差が認められたと考えられる。一般に複数菌感染例に対する臨床効果は単数菌感染例に対するそれより低いが、CFIX群では有効率が11%低下したのに対し、LCBF群では4%の低下にとどまっており、複数菌感染例に対しても単数菌感染例に対する効果とほぼ同等の効果が認められた。このことは、複数菌感染例が増加しつつある現状では、本剤の有用性を示すひとつの特長としてあげることができよう。

つぎに細菌学的効果においてはLCBF群における細菌消失率がCFIX群より高かった。これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて検討すると、グラム陰性菌

の消失率に関しては両群間に有意差は認められなかったが、グラム陽性菌の消失率がLCBF群において有意に高く、このため全体としての細菌消失率に差が認められたものと考えられた。

背景因子としてのグラム陽性菌とグラム陰性菌の頻度に関して両群間に有意の偏りが認められたため、Mantel-Haenszel法による補正検定を行ったが、検定結果に変化はなかった(補正前  $p = 0.062$ , 補正後  $p = 0.074$ )。念のためグラム陽性菌の頻度とグラム陰性菌の頻度がそれぞれ両群で同等になるように分布修正を行い、これにより細菌消失率を補正すると、LCBF群では91.7%、CFIX群では83.9%となり、実際に得られた細菌消失率とほとんどかわりなく、また補正消失率でもLCBF群が高かった。

グラム陽性菌の消失率がLCBF群において有意に高かった理由は、グラム陽性菌に対するLCBFの抗菌力がCFIXにくらべ有意にすぐれていることによるが、今回の検討ではLCBFの抗菌力がCFIXよりも劣っているグラム陰性菌においても、LCBF群の細菌消失率はCFIX群と同等、あるいは若干すぐれたものであった。

この理由はLCBFの尿中排泄がきわめて良好で、CFIX投与後より高い尿中濃度が得られるためと考えられ、このことは、高い細菌消失率が期待できる限界のMICがCFIX群では50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに対し、LCBF群では400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ときわめて高かったことから推定される。このため臨床的立場からは、LCBF群ではMICが400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、CFIX群ではMICが50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株を感性株と見なすことができるが、今回の検討においてはLCBF群から分離され、MICが測定された144株中134株(93.1%)が臨床的にLCBF感性株、CFIX群から分離されMICが測定された125株中90株(72.0%)がCFIX感性株と考えられ、LCBF感性株の頻度が有意に高かった( $p < 0.01$ )ことがLCBF群における細菌消失率を高くした理由と考えられる。

一方副作用に関しては、自・他覚的副作用の発現頻度に関して両群間に有意差を認めず、LCBF群における副作用発現率3.0%は、LCBFの一般臨床試験における1903例中2.9%とほとんど同等であり<sup>12)</sup>、また用量検討試験における33例中3.0%とも全く一致していた。

また臨床検査の異常値発現頻度に関しても両群間に有意差を認めず、LCBF群では1例も臨床検査値異常変動症例が認められなかったことから、本剤は副作用の少ない安全な薬剤と考えられ、このことが概括安全度における高い安全率に表われたものと思われる。

このような有効性と安全性の成績を反映して、有用

性においてもCFIX群より有意に高い有用性の評価が与えられたものと思われる。

これらの成績から、LCBFは尿路感染症の治療において有用な薬剤であり、複雑性尿路感染症においては*P. aeruginosa*感染例以外の、カテーテル非留置症例など、外来の軽症ないし中等症の尿路感染症が主たる適応になるものと思われるが、グラム陽性菌感染例や複数菌感染例に対しても高い臨床効果が期待できる点が本剤の特長と考えられた。

### 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名(敬称略)

札幌医科大学附属病院泌尿器科：南部明民  
 旭川赤十字病院泌尿器科：梅原次男  
 釧路赤十字病院泌尿器科：青木正治  
 東京都立豊島病院泌尿器科：岸 洋一  
 武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博  
 社会保険埼玉中央病院泌尿器科：石井泰憲  
 東海大学医学部附属病院泌尿器科：増田愛一郎  
 清水市立病院泌尿器科：中島 登  
 伊勢原協同病院泌尿器科：中村 薫  
 平塚市民病院泌尿器科：堀場優樹  
 浜松医科大学附属病院泌尿器科：上田大介  
 焼津市立総合病院泌尿器科：太田信隆  
 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科：斎藤昭弘  
 トヨタ記念病院泌尿器科：前田真一  
 羽島市民病院泌尿器科：兼松 稔  
 金沢大学医学部附属病院泌尿器科：中嶋孝夫  
 福井医科大学附属病院泌尿器科：蟹本雄右  
 神戸大学医学部附属病院泌尿器科：荒川創一、  
 山下真寿男  
 西脇市立西脇病院泌尿器科：片岡頌雄  
 国立神戸病院泌尿器科：稲葉洋子  
 岡山大学医学部附属病院泌尿器科：公文裕巳、  
 渡辺豊彦  
 岡山済生会総合病院泌尿器科：白神健志、  
 赤澤信幸  
 岡山中央病院泌尿器科：入江 伸  
 福山市市民病院泌尿器科：津川昌也  
 九州大学医学部附属病院泌尿器科：松本哲朗  
 国立福岡中央病院泌尿器科：森田一喜朗  
 九州労災病院泌尿器科：伊東健治  
 鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：山内大司、  
 江田晋一

今給黎総合病院泌尿器科：川島尚志  
 鹿児島県立大島病院泌尿器科：川原和也

### 文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiye S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. *Chem Pharm Bull* 37: 1239~1244, 1989
- 2) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. *J Antibiotics* 42: 1844~1853, 1989
- 3) Cao C, Chin N X and Nen H C: In-vitro activity and  $\beta$ -lactamase stability of LY163892. *J Anti-microb Chemother* 22: 155~165, 1988
- 4) 柴 孝也, 小林 智: Loracarbefの臨床第一相試験. *Chemotherapy* 41(S-3): 129~151, 1993
- 5) 河田幸道, 他(10施設): 複雑性尿路感染症に対するloracarbefの臨床用量の検討. *Chemotherapy* 41(S-3): 336~352, 1993
- 6) 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
- 7) 河田幸道, 清水保夫, 蟹本雄右, 村中幸二, 磯松幸成, 秋野裕信, 岡野 学, 米田尚生: 外来および入院症例における複雑性尿路感染症の比較検討. *Chemotherapy* 34: 993~1003, 1986
- 8) 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
- 9) 河田幸道: 新薬シンポジウム. KT3777, IV. 臨床2, 泌尿器科, 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1992
- 10) 荒川創一, 他(7施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対するCefiximeとCephalexin複粒の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* 48: 645~674, 1986
- 11) 大森弘之, 他(7施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対するcefetamet pivoxil (Ro 15-18075)とcefixime(CFIX)の比較検討. *西日泌尿* 53: 119~135, 1991
- 12) 河野 茂: 新薬シンポジウム. KT3777, IV. 臨床8, 副作用, 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1992



Comparative study on loracarbef and cefixime  
in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

Yoshiaki Kumamoto and Takaoki Hirose

Department of Urology, Sapporo Medical College

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Keizo Suzuki

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Kazuki Kawabe

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Haruo Hisazumi

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Kenichiro Okada

Department of Urology, Fukui Medical School

Shutaro Mizutani

Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School

Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

A double-blind comparison of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem antibiotic, and cefixime (CFIX) was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients were randomly assigned to receive either 400 mg b.i.d. of LCBF or 200 mg b.i.d. of CFIX for 7 days.

All patients were shown to have pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least 10<sup>5</sup> CFU per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. Only outpatients without indwelling catheters aged over 16 years old were enrolled in the study. Patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* and those who had undergone prostatectomy within a month were excluded. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee as excellent, moderate or poor.

Of the 196 patients evaluated for clinical efficacy, 100 patients received LCBF and 96 received CFIX. No significant differences in the background characteristics were observed between the two treatment groups except that the incidence of Gram-positive bacteria was significantly higher in the LCBF group. Overall clinical efficacy obtained in the LCBF group was significantly higher than that obtained in the CFIX group, efficacy rates being 89.0% in the LCBF group and 79.2% in the CFIX group. The bacteriological eradication rate of 92.0% obtained in the LCBF group was higher than that of 84.2% obtained in the CFIX group.

Clinical adverse reactions were experienced in 3.0% of 133 patients in the LCBF group and in 4.8% of 125 patients in the CFIX group. Laboratory adverse reactions were observed in none of 119 patients in the LCBF group and 2.7% of 113 patients in the CFIX group, with no significant differences regarding the incidences of either clinical or laboratory adverse reactions. Clinical value was assessed to be significantly higher in the LCBF group than in the CFIX group.

From the results obtained in this study, we concluded that LCBF is useful in the treatment of complicated urinary tract infections, except for those due to *P. aeruginosa* and those with indwelling catheters.