

複雑性尿路感染症に対する FK 037 と ceftazidime の比較検討

河田 幸道¹⁾・坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

熊本 悦明・廣瀬 崇興

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

阿曾 佳郎・押 正也

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

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

名出 頼男

藤田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

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

香 川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室

熊 澤 淨一・松本 哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室

野 田 進士

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

砂 川 慶 介

国立東京第二病院小児科

1) 執筆者

(平成6年5月23日受付・平成6年7月18日受理)

新しく開発されたセフェム系注射薬 FK 037 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 ceftazidime (CAZ) を対照薬とした比較試験を行った。FK 037 (FK), CAZ とも1回1gを1日2回, 5日間点滴静注後に UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。総投与症例 223 例中 FK 群の 84 例, CAZ 群の 94 例を有効性の評価対象としたが, 両群の患者背景因子には有意差を認めなかった。総合有効率は FK 群で 89.3%, CAZ 群で 83.0%, 細菌消失率は FK 群で 157 株中 93.0%, CAZ 群で 181 株中 87.8% であり, いずれも両群間に有意差を認めなかった。副作用は FK 群の 110 例中 1 例 (0.9%), CAZ 群の 113 例中 2 例 (1.8%), 臨床検査値の異常変動は FK 群の 107 例中 3 例 (2.8%), CAZ 群の 112 例中 11 例 (9.8%) に認められ, その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかったが, 概括安全度は FK 群において有意に高く, また有用性も FK 群において有意に高かった。これらの成績から, FK 037 は複雑性尿路感染症の治療において, 有効性, 安全性ともに優れた有用な薬剤であると考えられた。

Key words: FK 037, ceftazidime, 複雑性尿路感染症, 比較試験

FK 037 は藤沢薬品工業株式会社に開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で, 7-アミノセファロスポラン酸の3位側鎖にヒドロキシエチルアミノピラゾールの4級塩を, 7位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシミノ基を配した構造を有する。

本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し, メチシリン高度耐性ブドウ球菌に対しても既存のセフェム系薬剤より強い抗菌力を示し, また, 各種 β -lactamase に対する安定性も良好であるとされる¹⁻⁴⁾。一方, 本剤を点滴静注した際の血漿中濃度は点滴終了後にピークに達し, 血中消失半減期は約 2.3 時間と比較的長く, 尿中回収率は 24 時間までに約 95% と報告されている⁵⁾。

本剤については 1992 年 1 月より全国規模の研究会が組織され, 各科領域感染症に対する有効性と安全性が検討されてきたが, 泌尿器科領域においてはすでに複雑性尿路感染症を対象とした用量検討試験が実施され⁶⁾, 本剤の至適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, ceftazidime (CAZ) を対照薬とした無作為割付による第 3 相比較試験を行うこととした。

I. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広くおよんでいることから, 本剤は原因菌分布が多種にわたる複雑性尿路感染症の治療において, より有用性が高いと考えられるため, 尿路に基礎

疾患を有する複雑性尿路感染症を対象疾患とした。

患者条件は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁷⁾ 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 歳以上の入院患者とした。なお, カテーテル留置症例については, 元来難治で, その有効率が非留置例に比し有意に劣り, そのためカテーテル留置例の頻度によって全体の有効率が左右されることが多く⁸⁾, また, 現在検討中ではあるが, UTI の国際的な薬効評価基準 (案)⁹⁾ でもカテーテル留置例を対象とはするものの, 発熱等の自覚症状を伴う症例に限定し, カテーテルの交換時期を規定するなどの制約をつけている。そこで今回の検討では, この国際的な薬効評価基準に準じて, 尿路に起因する発熱を認め, 投薬開始前にカテーテルを交換した症例に限定した。

これらの症例は 1993 年 5 月から同年 9 月までの間に, 全国 39 カ所の共同研究施設に原則として入院中の症例 (2 例の外来例を含む) で, 本試験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。

なお, これらの対象患者は CAZ 非適応菌種分離例を含んだものである。

2. 供用薬剤

検討薬剤として FK 037 を 1g 含有するバイアル (藤沢薬品工業株式会社提供) を, また対照薬剤として CAZ を 1g 含有するバイアル (日本グラクソ株式会社提供) を用いた。

対照薬剤としてCAZを選んだ理由は、FK 037と同系統の注射用セフェム系薬剤の中で、尿路感染症の治療に繁用され、しかもその有効性と安全性に対する評価が一定していること、腸球菌を除く複雑性尿路感染症の主要原因菌に対するCAZの抗菌力が本剤とほぼ同等であり、また体内動態も類似していることによる。

両剤は同一バイアルを使用し、バイアルには二重のシュリンクを被覆し、予備の2バイアルを含め1症例分12バイアルを同一形状の紙箱に納め、組番号とともに薬剤名として「FKU-CAZ」と表示し、識別不能とした。薬剤の割り付けは4症例を1組とし、各組毎にFK 037群とCAZ群が同数となるようにコントローラー（砂川慶介）が無作為に行い、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り付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、検討開始時と終了後の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。含量試験の方法はFK 037については*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を用いた標準曲線法、CAZについては日本抗生物質医薬品基準に記載の方法によった。

3. 投与方法

患者条件に適合することを確認し、患者の同意を得たのち、本剤とCAZの皮内反応が陰性であった症例について、両剤とも1回1バイアルを1日2回（朝・夕）、生理食塩液100 mlに溶解し、1時間かけて点滴静注することとした。なお薬剤投与に際しては、薬剤の調製、溶解を担当する者と評価者（担当医師）とは別とすることにより、薬効の評価を客観的なものとした。投与量は両剤とも1日2gとなるが、このような投与量を設定した理由は、FK 037については用量検討試験において1日0.5g、1g、2gの3用量について検討した結果、1日2g投与群における有効率が95.0%でもっとも高く、しかも概括安全度に関しても全例が「安全である」と判定されて安全性にも問題がないことによる。一方CAZについては複雑性尿路感染症に対する投与量として1日2gがもっとも一般的であることによる。なお、投与期間はUTI薬効評価基準に従って5日間とした。

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24時間培養後に菌数を判定、判定後速やか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 -lactamaseの測定に供した。

MICは日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に従い、FK 037とCAZのMICを測定したが、*Staphylococcus*属が分離された場合にはmethicillinのMICも測定した。 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。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不完全例として臨床効果の評価対象から除外することとした。

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6名の委員（廣瀬崇興、押正也、坂義人、荒川創一、公文裕巳、松本哲朗）からなる小委員会において開議前に行った。

なお、有効性の評価対象とした症例のうち可能な症例については、投薬終了1週間後の再発についても検討した。またUTI薬効評価基準による判定とは別に、臨床症状や所見、膿尿、細菌尿の推移などを指標として、担当医師がそれぞれの基準で「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. 安全性の検討

随伴症状の検討は臨床効果の評価対象から除外された症例を含め、投薬期間の長短にかかわらず、検討可能なすべての症例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、投薬開始前3日以内および投薬終了後3日以内に臨床検査が1項目以上実施されたすべての症例を評価対象とした。

随伴症状または臨床検査値の悪化が認められた場合は、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

動発現症例とした。

随伴症状および臨床検査値におよ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」、「安全性に問題がある」、「安全でない」の4段階に判定したが、その評価対象は随伴症状および臨床検査値におよぼす影響の評価対象とした症例のうち、肝機能検査 (S-GOT, S-GPT, Al-P)、腎機能検査 (BUN, S-Cr) の各々1項目以上および血液学的検査 (赤血球数, 白血球数) が実施されている症例とした。ただし副作用発現症例および臨床検査値異常変動発現症例は、この条件を満たしていなくともすべて評価対象に加えることとした。

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るも有用性の評価対象には加えることとした。

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票を回収し、記載内容を確認した上で、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採用症例については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、開鍵前に定められた項目および方法に従ってコントローラーの指導のもと、藤沢薬品工業株式会社担当者が行った。なお、有効性の評価はUTI薬効評価基準による総合臨床効果を指標とした。検定にはデータの尺度、性質に応じて、分類データには分割表 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法、順序データにはMann-WhitneyのU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。なお、 $P < 0.10$ の場合は参考として図表にのみ示した。また、UTI薬効評価基準による総合臨床

Table 1. Results of evaluation of FK 037 and ceftazidime in patients with complicated urinary tract infections

No. of patients evaluated for	Treatment group ^{a)}	
	FK 037	CAZ
Clinical efficacy	84	94
Clinical adverse reactions	110	113
Laboratory adverse reactions	107	112
Overall safety rating	107	111
Clinical value	85	98
Total no. of patients	110	113

^{a)}FK 037: FK 037 1.0 g×2/day group

CAZ: ceftazidime 1.0 g×2/day group

Table 2. Reasons for exclusion

Reasons	Treatment group	
	FK 037	CAZ
(Ineligibility)		
bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	12	6
infection due to fungi	8	10
pyuria less than 5 WBCs/hpf	1	
no underlying disease	1	
afebrile before treatment in patients with indwelling catheter		2
unknown organism before treatment	1	
subtotal	23	18
(Withdrawal)		
(Insufficient no. of doses: <8 times)		
accompanying symptoms	2	
symptoms and diseases not improved or worsened	1	1
subtotal	3	1
Total	26	19

CAZ: ceftazidime

Table 3. Background characteristics of the patients

Characteristics		FK 037	CAZ	Statistical test
Sex	male	69	72	p=0.468
	female	15	22	
Age (years)	16~19		1	p=0.953
	20~39	5	3	
	40~59	15	19	
	60~79	53	59	
	80~88	11	12	
	average ± SD	65.7 ± 14.0	66.9 ± 13.7	
Diagnosis	pyelonephritis	16	27	p=0.184
	cystitis	68	67	
Type of infection (UTI grouping)	group 1 (indwelling catheter)	1	4	p=0.257
	group 2 (post-prostatectomy)	6	2	
	group 3 (upper UTI)	7	8	
	group 4 (lower UTI)	18	22	
	group 5 (indwelling catheter)	4	2	
	group 6 (no indwelling catheter)	48	56	
Grade of pyuria	± (5~9 WBCs/hpf)	3	3	p=0.993
	+ (10~29 WBCs/hpf)	24	24	
	++	18	26	
	+++	39	41	
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 ⁴	8	6	p=0.937
	10 ⁵	9	16	
	10 ⁶	18	16	
	10 ⁷	49	56	
β-Lactamase producing organisms ^{a)}	non-producer	54	70	p=0.910
	low producer	70	67	
	high producer	30	42	
Underlying diseases	tumor or cancer	25	27	p=0.691
	upper urinary obstruction	6	11	
	hydronephrosis	4	4	
	VUR	1	3	
	lower urinary obstruction	30	24	
	neurogenic bladder	17	23	
others ^{b)}	1	2		
Symptoms	+	54	60	p=0.926
	-	30	34	

^{a)}No. of strains

^{b)}FK 037 group: pelvic Ewing sarcoma: 1 patient

CAZ group: postoperation of vesicovaginal fistula: 1 patient, renal cyst: 1 patient

CAZ: ceftazidime

VUR: vesicoureteral reflux

効果に対しては同等性推論のために、有効率の差について両側 90%信頼区間を算出した。

II. 成績

1. 供用薬剤の適合性

臨床検討開始時と終了後の 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時では FK 037 は 100.3~101.3% (4 回測定した平均値 100.7%)、CAZ は 97.9~100.5% (99.5%)、終了時では FK 037 が 97.9~100.3% (99.0%)、CAZ が 100.9~105.4% (103.2%) であり、いずれも規定の 90~120% の範囲内にあり、基準に合致するものであった。

2. 検討症例数 (Table 1)

投薬が行われた症例は全体で 223 例であったが、不適格例が 41 例、中止例 (投薬回数 8 回未満) が 4 例あり、これらの不完全例 45 例を除く FK 037 投与群 (FK 群) の 84 例と CAZ 投与群 (CAZ 群) の 94 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 未満の症例と真菌分離例がともに 18 例ともっとも多く、また中止例の 4 例は 2 例が随伴症状 (副作用の 1 例を含む)、2 例が無効による中止であった。

随伴症状については投薬が行われた全例において検討が可能であった。また臨床検査値におよぼす影響

は、投薬前の臨床検査が 4 日以上前に行われた 4 例を除く FK 群の 107 例と CAZ 群の 112 例を評価対象とした。概括安全度は臨床検査値におよぼす影響の評価対象とした症例のうち、肝機能検査が実施されなかった 1 例を除く FK 群の 107 例と CAZ 群の 111 例を評価対象とした。有用性は有効性、概括安全度いずれも評価対象となった 175 例に、有効性の評価からは除外されたが、副作用または臨床検査値異常が発現した 8 例を加えた FK 群の 85 例と CAZ 群の 98 例を評価対象とした。ただし、そのうち、両群各々 1 例で担当医師が有効性不明による有用性判定不能としたため、それぞれ 84 例、97 例について評価した。

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を認めなかった。また原因菌分布に関しても両群間に有意差を認めず、両群ともに *Enterococcus faecalis* がもっとも多く、ついで *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* の順であった。

原因菌に対する FK 037 と CAZ の MIC は FK 群から分離された 157 株中 154 株、CAZ 群から分離された 181 株中 179 株について測定されたが、Table 4

Table 4. Sensitivity distribution of clinical isolates

MICs of	Treatment group	MIC (μ g/ml) (10^4 CFU/ml)																Total	Statistical test	Not done
		≤ 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			
FK 037	FK 037	12	22	6	13	9	6	10	6	12	9	9	3	10	9	10	8	154	p=0.268	3
	CAZ	19	20	9	2	3	5	13	17	7	17	8	8	14	23	5	9	179		2
CAZ	FK 037	1	2	20	12	9	7	7	7	17	9	8	9	6	5	6	29	154	p=0.497	3
	CAZ	1	6	18	14	4	7	10	14	11	14	8	13	5	10	9	35	179		2

CAZ: ceftazidime

Table 5. MICs of FK 037 and ceftazidime for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC (μ g/ml)				
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	geometric mean	mode
GPB ^{a)}	135	FK 037	$\leq 0.025 \sim >400$	50	>400	18.2	200
		CAZ	0.1 $\sim >400$	400	>400	118	>400
GNB ^{b)}	198	FK 037	$\leq 0.025 \sim >400$	1.56	100	1.06	0.05
		CAZ	$\leq 0.025 \sim >400$	1.56	100	1.69	0.1
Total	333	FK 037	$\leq 0.025 \sim >400$	3.13	200	3.35	0.05
		CAZ	$\leq 0.025 \sim >400$	6.25	>400	9.46	>400

^{a)}GPB: Gram-positive bacteria

^{b)}GNB: Gram-negative bacteria

CAZ: ceftazidime

Table 6. Overall clinical efficacy related to type of infection

Group	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical test	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	FK 037 CAZ	1 4	1 2	1		-	
	group 2 (post-prostatectomy)	FK 037 CAZ	6 2	1 1	5 1		-	
	group 3 (upper UTI)	FK 037 CAZ	7 8	3 4	4 4		NS (U: p=0.789 χ ² : -	
	group 4 (lower UTI)	FK 037 CAZ	18 22	12 14	4 5	2 3	88.9 86.4	NS (U: p=0.822 Fisher: p=1.000
subtotal	FK 037 CAZ	32 36	16 19	14 12	2 5	93.8 86.1	NS (U: p=0.924 Fisher: p=0.434	
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	FK 037 CAZ	4 2	1	2	1 2		-
	group 6 (no indwelling catheter)	FK 037 CAZ	48 56	20 25	22 22	6 9	87.5 83.9	NS (U: p=0.960 χ ² : p=0.813
	subtotal	FK 037 CAZ	52 58	21 25	24 22	7 11	86.5 81.0	NS (U: p=0.928 χ ² : p=0.602
Total ^{b)}	FK 037 CAZ	84 94	37 44	38 34	9 16	89.3 83.0	NS (U: p=0.894 χ ² : p=0.321	
Indwelling catheter	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical test	
Yes	FK 037 CAZ	5 6	1 1	3 2	1 3		NS (U: p=0.431 Fisher: p=0.546	
No	FK 037 CAZ	79 88	36 43	35 32	8 13	89.9 85.2	NS (U: p=0.958 χ ² : p=0.503	

^{a)}Excellent + moderate/no. of patients

^{b)}90% confidence interval for the difference in efficacy rates: -3.3~15.9

95% confidence interval for the difference in efficacy rates: -4.9~17.5

CAZ: ceftazidime

のように FK 037 の MIC, CAZ の MIC 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 135 株とグラム陰性菌 198 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 FK 037 が優れていたが、グラム陰性菌に対してはほぼ同等であった。ただし、Table には示さないが、両剤の MIC 分布については、グラム陽性菌、陰性菌ともに FK 037 が有意 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) に優れていた。

5. 臨床効果

1) 総合臨床効果

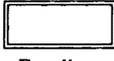
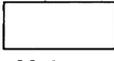
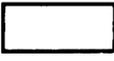
UTI 薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は、Table 6 のように FK 群の 84 例では著効 37 例 (44.0%)、有効 38 例 (45.2%)、著効と有効を合わせた有効率 (以下有効率) は 89.3%、CAZ 群の 94 例

では著効 44 例 (46.8%)、有効 34 例 (36.2%)、有効率 83.0% であり、両群間に有意差を認めなかった。なお、CAZ に対する FK 037 の同等性推論のための有効率の差の 90% 信頼区間は -3.3~15.9% で、臨床的に許容できる差 Δ を 10% とした場合の同等性は検証できた。

これを UTI 薬効評価基準による UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも、比較可能な第 3 群、第 4 群、第 6 群においてはいずれも有意差を認めず、また単数菌感染例と複数菌感染例、カテーテル留置例と非留置例に分けてそれぞれ比較した場合にも、いずれも有意差を認めなかった。

なお、CAZ の適応外菌種である *Enterococcus* 属などが分離された FK 群の 38 例と CAZ 群の 48 例を除く両群各 46 例の有効率は、FK 群で 93.5%、CAZ 群で 95.7% であり、やはり両群間に有意差を認めなかった。

Table 7. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
	treatment group				
Eliminated	FK 037	37	8	24	69 (82.1)
	CAZ	44	8	16	68 (72.3)
Decreased	FK 037	1	4		5 (6.0)
	CAZ	1		4	5 (5.3)
Replaced	FK 037		1	4	5 (6.0)
	CAZ	3	2	3	8 (8.5)
Unchanged	FK 037	2		3	5 (6.0)
	CAZ	1	1	11	13 (13.8)
Effect on pyuria (%)	FK 037	40 (47.6)	13 (15.5)	31 (36.9)	patient 84 total 94
	CAZ	49 (52.1)	11 (11.7)	34 (36.2)	
 Excellent	FK 037	37 (44.0)	overall efficacy rate ^{a)} FK 037 89.3% CAZ 83.0%		
	CAZ	44 (46.8)			
 Moderate	FK 037	38 (45.2)	effect on pyuria NS (U: p=0.682 χ^2 : p=0.957 ^{b)})		
	CAZ	34 (36.2)			
 Poor	FK 037	9 (10.7)	effect on bacteriuria FK > CAZ* (U test) (U: p=0.091 χ^2 : p=0.102 ^{c)})		
	CAZ	16 (17.0)			

(%)

^{a)}Excellent+moderate/no. of patients

^{b)}Cleared+decreased/no. of patients

^{c)}Eliminated+decreased/no. of patients

CAZ: Cefazidime

+: $p < 0.10$

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、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

再発については、投薬後の細菌尿がウリカルト E[®] で陰性を示した症例を対象に、終了 5~13 日後のウリカルト E[®] もしくは施設の検査室における菌数をもとに担当医師が再発の有無を判定した。また、さらに UTI 薬効評価基準による再発判定も行った。その結果、再発判定可能であった症例は FK 群 15 例、CAZ 群 18 例で、再発なしは各々 11 例 (73.3%)、14 例 (77.8%) であり両群間に有意差を認めなかった。また、UTI 薬効評価基準による判定可能例 (投薬後の細菌尿、膿尿とも陰性例、判定日の規定なし) は FK 群 2 例、CAZ 群 4 例で、再発なしは各々 1 例、2 例であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 8 に示したように、FK 群から分離された 157 株中 146 株 (93.0%)、CAZ 群から分離された 181 株中 159 株 (87.8%) 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なかつ

た。これを菌種毎に比較した場合、検定可能ないずれの菌種の消失率に関しても有意差を認めず、またグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて比較した場合にも、やはり有意差を認めなかった。

なお、CAZ の適応外菌種が分離された症例を除いた成績では、FK 群から分離された 115 株中 111 株 (96.5%)、CAZ 群から分離された 127 株中 117 株 (92.1%) 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なかった。

MIC と細菌消失率との関係を Table 9 に示した。FK 群では MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株は 105 株すべてが消失したが、MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると消失率は低下し、49 株中 38 株 (77.6%) のみが消失し、この間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。一方 CAZ 群でも MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株の消失率は 112 株中 109 株 (97.3%) と高かったが、MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると 67 株中 48 株 (71.6%) と低下し、この間にやはり有意差が認められた ($p < 0.01$)。

3) 投薬後出現細菌

Table 8. Bacteriological response to treatment

Isolate	FK 037			CAZ			Statistical test	
	no. of strains	eradicated (%)	persisted ^{a)}	no. of strains	eradicated (%)	persisted ^{a)}		
GPB ^{b)}	<i>S. aureus</i>	3	3		3	2	1	NS ($p=0.604$)
	<i>S. epidermidis</i>	9	9		14	14 (100)		
	<i>S. haemolyticus</i>	3	3		6	6		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	5	5		3	3		
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	3		6	6		
	<i>E. faecalis</i>	27	21 (77.8)	6	35	24 (68.6)	11	
	<i>E. faecium</i>	4	4		5	4	1	
	others	6	6		6	6		
subtotal	60	54 (90.0)	6	78	65 (83.3)	13	NS ($p=0.380$)	
GNB ^{c)}	<i>E. coli</i>	18	18 (100)		18	18 (100)		NS ($p=0.163$)
	<i>Citrobacter</i> spp.	9	9		5	5		
	<i>Klebsiella</i> spp.	9	9		10	10 (100)		
	<i>Enterobacter</i> spp.	17	17 (100)		12	10 (83.3)	2	NS ($p=0.516$)
	<i>Serratia</i> spp.	10	10 (100)		17	15 (88.2)	2	
	<i>Proteus</i> spp.	2	2		2	2		
	<i>P. rettigeri</i>	0			2	2		
	<i>P. aeruginosa</i>	19	15 (78.9)	4	20	16 (80.0)	4	NS ($p=1.000$)
	others	13	12 (92.3)	1	17	16 (94.1)	1	
subtotal	97	92 (94.8)	5	103	94 (91.3)	9	NS ($p=0.474$)	
Total	157	146 (93.0)	11	181	159 (87.8)	22	NS ($p=0.160$)	

^{a)}Regardless of bacterial count

^{b)}GPB: Gram-positive bacteria

^{c)}GNB: Gram-negative bacteria

CAZ: ceftazidime

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC (μ g/ml) Inoculum size: 10^8 CFU/ml															Not done	Total (%)										
		≤ 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									
GPB ^{a)}	<i>S. aureus</i>	FK 037								1/1																3/3		
		CAZ						1/1									2/2	0/1	1/1								2/3	
	<i>S. epidermidis</i>	FK 037				1/1	3/3		1/1	2/2	1/1															1/1	9/9	
		CAZ				1/1	2/2		3/3	2/2	2/2						3/3									1/1	14/14 (100)	
	<i>S. haemolyticus</i>	FK 037							2/2								1/1										3/3	
		CAZ							1/1		2/2	2/2				1/1											6/6	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	FK 037				1/1			1/1								1/1										1/1	5/5
		CAZ							1/1	1/1	1/1																	3/3
	<i>Streptococcus</i> spp.	FK 037																										3/3
		CAZ	2/2	1/1	3/3	1/1	2/2																					6/6
<i>E. faecalis</i>	FK 037							1/1									2/3	6/6	3/4	5/7	4/6					21/27 (77.8)		
	CAZ									1/1						3/4	8/11	8/12	1/3	3/4						24/35 (68.6)		
<i>E. faecium</i>	FK 037				1/1														2/2	1/1						4/4		
	CAZ								1/1											3/4						4/5		
others	FK 037		1/1	1/1	1/1	1/1	1/1																		1/1	6/6		
	CAZ		1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		1/1	1/1								2/2						1/1	1/1	6/6		
subtotal	FK 037		2/2	1/1	6/6	4/4	4/4	2/2	2/2	3/3	1/1	3/3	2/3	6/6	5/6	6/8	5/7	2/2	2/2	5/7	2/2					54/60 (90.0)		
	CAZ	2/2	4/4	1/1	1/1	2/2	3/3	6/6	7/7	4/4	4/4	0/1	4/5	8/11	10/14	1/3	7/9	1/1								65/78 (83.3)		
GNB ^{b)}	<i>E. coli</i>	FK 037	10/10	7/7		1/1																				18/18 (100)		
		CAZ	12/12	5/5	1/1																						18/18 (100)	
	<i>Citrobacter</i> spp.	FK 037	1/1	3/3		1/1			1/1	2/2	1/1															9/9		
		CAZ	1/1	2/2	1/1	1/1																					5/5	
	<i>Klebsiella</i> spp.	FK 037	1/1	7/7			1/1																				9/9	
		CAZ	3/3	7/7																							10/10 (100)	
	<i>Enterobacter</i> spp.	FK 037		3/3	2/2	1/1	3/3		2/2		3/3	3/3															17/17 (100)	
		CAZ	1/1	2/2	1/2		1/1	2/2	1/1	1/1			1/2														10/12 (83.3)	
	<i>Serratia</i> spp.	FK 037			2/2	3/3	1/1	2/2	1/1		1/1																10/10 (100)	
		CAZ			1/1	1/1	1/1		0/1	4/4	1/1	5/5	1/1	0/1	2/2												15/17 (88.2)	
<i>Proteus</i> spp.	FK 037			1/1	1/1																					2/2		
	CAZ			2/2																						2/2		
<i>P. rettgeri</i>	FK 037																											
	CAZ			1/1				1/1																		2/2		
<i>P. aeruginosa</i>	FK 037							1/1	3/3	3/3	3/3	2/5	1/2	1/1	1/1											15/19 (78.9)		
	CAZ							2/2	2/2	1/1	4/4	2/3	1/2	0/1	4/4	0/1										16/20 (80.0)		
others	FK 037							3/3	1/1		1/1	1/1	1/2	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	12/13 (92.3)		
	CAZ						1/1	1/1	2/3		4/4	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	16/17 (94.1)		
subtotal	FK 037	12/12	20/20	5/5	7/7	5/5	2/2	8/8	4/4	9/9	8/8	3/6		2/4	3/3	2/2	1/1	1/1								92/97 (94.8)		
	CAZ	17/17	16/16	7/8	1/1	1/1	2/2	6/7	9/10	3/3	13/13	5/7	2/3	1/3	9/9	1/2									1/1	94/103 (91.3)		
Total	FK 037	12/12	22/22	6/6	13/13	9/9	6/6	10/10	6/6	12/12	9/9	6/9	2/3	8/10	8/9	8/10	6/8	3/3								146/157 (93.0)		
	CAZ	19/19	20/20	8/9	2/2	3/3	5/5	12/13	16/17	7/7	17/17	5/8	6/8	9/14	19/23	2/5	7/9	2/2								159/181 (87.8)		

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

^{a)}GPB: Gram-positive bacteria^{b)}GNB: Gram-negative bacteria

CAZ: ceftazidime

投薬後の尿中にあらたに出現した細菌は、Table 10 のように FK 群では 10 例 (11.9%) から 15 株、CAZ 群では 19 例 (20.2%) から 44 株認められたが、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有意差を認めなかったが、FK 群ではグラム陽性菌よりグラム陰性菌のほうがやや多かったのに対し、CAZ 群では逆にグラム陽性菌のほうが多かった。

真菌以外の投薬後出現細菌の MIC は、FK 群では 10 株中 9 株、CAZ 群では 32 株中 30 株について測定されたが、FK 群では 9 株すべてが 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、また CAZ 群では 30 株中 21 株 (70.0%) が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。

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 に示したが、有効率は FK 群で 92.9%、CAZ 群で 78.7%と、FK 群は CAZ 群に比し有意に高い有効率であった。一方、CAZ の適応外菌種が分離された症例を除く各群 46 例の有効率は、FK 群 93.5%、CAZ 群 96.7%であり、両群間に有意差を認めなかった。

6. 安全性

副作用は Table 12 に示すように、FK 群の 110 例中 1 例 (0.9%) と CAZ 群の 113 例中 2 例 (1.8%) に認められたが、その発現率に関して両群間に有意差を認めなかった。

副作用の内容は、FK 群では発疹であり、投薬初日

Table 10. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate	No. of strains		Statistical test	
	FK 037	CAZ		
GPB ^{b)}	<i>S. epidermidis</i>		1	NS ($p=0.941$)
	<i>Staphylococcus</i> spp.		2	
	<i>E. faecalis</i>	1	4	
	<i>E. faecium</i>	3	9	
	<i>E. avium</i>		1	
	<i>Enterococcus</i> sp.		1	
	GPC ^{c)}		1	
	GPR ^{d)}		2	
subtotal	4	21	NS ($p=0.228$)	
GNB ^{e)}	<i>C. freundii</i>		1	NS ($p=0.446$)
	<i>P. aeruginosa</i>		1	
	<i>X. maltophilia</i>	1	2	
	<i>F. meningosepticum</i>		2	
	<i>F. indologenes</i>		1	
	<i>Flavobacterium</i> sp.		1	
	<i>A. baumannii</i>	1	2	
	<i>A. faecalis</i>	1		
NF-GNR ^{f)}	3	1		
subtotal	6	11	NS ($p=0.437$)	
Others	Yeast	5	11	NS ($p=1.000$)
	Fungus		1	
subtotal	5	12	NS ($p=0.907$)	
Total	15	44	—	
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients	10/84 (11.9%)	19/94 (20.2%)	NS ($p=0.195$)	

^{a)}Regardless of bacterial count

^{b)}GPB: Gram-positive bacteria

^{c)}GPC: Gram-positive cocci

^{d)}GPR: Gram-positive rods

^{e)}GNB: Gram-negative bacteria

^{f)}NF-GNR: glucose nonfermenting Gram-negative rods

CAZ: ceftazidime

Table 11. Clinical efficacy assessed by attending physicians

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical test
FK 037	84	43 (51.2)	35 (41.7)	5 (6.0)	1 (1.2)	92.9	U test: NS (p=0.196)
CAZ	94	45 (47.9)	29 (30.9)	13 (13.8)	7 (7.4)	78.7	χ^2 test: FK > CAZ* (p=0.014)

^{a)}Excellent+good/no. of patients

CAZ: ceftazidime

* p<0.05

(%)

に出現し、程度は高度、投薬を中止し8日目に消失している。CAZ群では1例は発疹であり、程度は軽度、投薬を中止し2日目に消失している。他の1例は嘔気であり、程度は軽度、投薬は中止せず点滴速度を30分から、プロトコル規定の1時間にすることにより4日目に消失している。

臨床検査値の異常変動はTable 13に示したように、FK群では107例中3例(2.8%)に3件、CAZ群では112例中11例(9.8%)に24件認められたが、その発現頻度に有意差を認めなかった。検査値異常の内容はFK群では3件中好酸球増多、血小板減少、K低下が各々1件ずつであった。CAZ群では24件中17件が肝機能検査の異常であった。

概括安全度はTable 14のようにFK群において有意に優れた成績であり、「安全である」の頻度はFK群では97.2%と、CAZ群の90.1%より高かった。なお、CAZ群において「安全でない」と判定された1例は、臨床検査においてGOT(14→139)、GPT(17→295)、Al-P(139→313)、 γ -GTP(22→123)が上昇した症例であった。

7. 有用性

有効性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FK群において有意に高く、その中央値はFK群で91、CAZ群で87であった。なお、CAZの適応外菌種が分離された症例を除く、各群46例の有用性は、その中央値はFK群で93.5、CAZ群で93であり、両群間に有意差を認めなかった。

III. 考 察

今回の検討に際し、投薬前の尿中から分離されたグラム陽性菌135株と、グラム陰性菌198株に対する両剤のMICを比較した成績では、グラム陽性菌に対してはFK 037が優れ、グラム陰性菌に対しては両剤ほぼ同等、あるいはそのMIC分布でFK 037が優れており、抗菌力の面からFK 037は、グラム陽性菌に対

する抗菌力が改善されたことに特徴があると考えられた。しかし、腸球菌属に対するMICは両剤ともに比較的高く、FK 037の場合、臨床的に除菌率が低下するMIC \geq 25 μ g/mlを示したグラム陽性菌76株中67株(88.2%)が腸球菌属の細菌であった。一方、グラム陰性菌のなかでは*P. aeruginosa*に対するMICが他菌種にくらべ比較的高かったが、MIC₅₀はFK 037で25 μ g/ml、CAZで6.25 μ g/ml、MIC₉₀はFK 037で200 μ g/ml、CAZで50 μ g/mlであった。

今回の検討で得られた総合臨床効果は、FK群で89.3%、CAZ群で83.0%の有効率であり、両群間に有意差を認めなかったが、両群ともに高い有効率が得られ、CAZに対するFK 037の同等性は検証できた。また、FK 037の1回1g 1日2回投薬時の有効率は前期第II相試験¹¹⁾では8/9、用量検討試験⁶⁾では88.5%と、今回若干のカテーテル留置例を含むものの再現性が認められた。

対照薬として用いたCAZの複雑性尿路感染症に対する有効率は、cefpime (CPR) 開発時の比較試験¹²⁾の対照薬として用いられた際には140例中71.4%、cefepime (CFPM) 開発時の比較試験¹³⁾の対照薬として用いられた際には106例中60.4%、cefazopran (CZOP) の開発時の比較試験¹⁴⁾の対照薬として用いられた際には118例中72.9%と報告されており、今回の成績はこれらのいずれよりも高く、cefclidin (CFCL) 開発時の比較試験¹⁵⁾の対照薬として用いられた際の131例中83.2%に近似していた。

このように今回の検討においてCAZの有効率が高かった理由は、今回の検討ではカテーテル留置症例の組み入れに際して尿路に起因する発熱を有することを条件としたため、カテーテル留置症例の頻度がCAZ群においては94例中6例(6.4%)と低かったこと、これに対しCPRの比較試験では39.3%、CFPMの比較試験では41.5%、CZOPの比較試験では35.6%、CFCLの比較試験では27.5%の割合でカテーテル留

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	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
FK 037	59	M	eruption	1	withdrawn	antiallergic drug	8	≠	probable	1/110 (0.9)	NS (p=1.000)
CAZ	73	F	eruption	1	withdrawn	hepato protectant	2	+	definite	2/113 (1.8)	
	58	F	nausea	1	continued	changing of infusion time from 30 min. to 60 min.	4	+	possible		

CAZ: ceftazidime

置症例がCAZ投与群に含まれており、カテーテル留置症例の頻度が高いほど総合有効率が低くなっていることから、このカテーテル留置症例の頻度が総合有効率に影響したものと考えられる。

そこでカテーテル非留置症例にかぎった場合の有効率を検討してみると、CPRの比較試験では85例中81.2%、CFPMの比較試験では62例中75.8%、CZOPの比較試験では76例中84.2%、CFCLの比較試験では95例中90.5%となり、今回の検討における88例中85.2%の成績はこれらの成績に近似しており、またほぼ中間に位置していることから、妥当な成績であったものと考えられる。

総合有効率をUTI疾患病態群間で比較した場合、FK群では第1群から第6群までいずれも高い有効率を示し、カテーテル留置症例でも症例数は5例と少ないものの、このうち4例が著効または有効であり、これらの難治な病態群を含め、FK 037は複雑性尿路感染症の幅広い病態に有効であると考えられる。

担当医師による判定は、有効率はFK群で92.9%、CAZ群で78.7%であり、この間に有意差が認められ、UTI薬効評価基準により判定した成績とは若干異なっていた。これはUTI薬効評価基準による判定では無効であったが担当医師は著効または有効と判定した症例がFK群では4例、CAZ群では2例あり、逆にUTI薬効評価基準では有効と判定されたが担当医師はやや有効または無効と判定した症例がFK群に1例、CAZ群に6例あり、結果的に担当医師による判定で著効または有効と判定された症例がFK群では3例増加したのに対し、CAZ群では4例減少したためであった。

UTI薬効評価基準による判定と担当医師による判定が相違した理由に一定の傾向は認められなかったが、各施設で独自に行った菌数検査の成績とdip slide法により判定した菌数との間に相違があったために生じたものが比較的多かった。しかし、判定は担当医師毎に一定しており、また施設内での統一もとれており、症例によって判定基準が異なるようなことはなかった。

細菌学的効果においても、細菌消失率はFK群で93.0%、CAZ群で87.8%と両群間に有意差を認めず、また菌種毎に比較した場合、いずれの菌種の消失率に関しても有意差を認めなかった。グラム陽性菌全体、グラム陰性菌全体の消失率として比較した場合にも有意差を認めなかったが、グラム陽性菌、グラム陰性菌ともにFK群における消失率がわずかに高く、特にグラム陽性菌の消失率には6.7%の差が認められた。

Table 13. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Items and changes of abnormal values	Incidence (%)	Statistical test
FK 037	78	M	Eo (% 1.3→14.0)	3/107 (2.8)	FK vs CAZ* (p=0.051)
	59	M	Pt (17.4→7.7→16.4*)		
	74	M	K (4.5→3.3→4.1*)		
CAZ	58	F	RBC (397→254→358*), Hb (12.9→8.0→11.8*), Ht (35.7→26.3→33.1*), WBC (9,100→3,000→5,100*)	11/112 (9.8)	
	59	M	WBC (8,300→10,100)		
	83	M	Eo (% 5→10)		
	73	F	Eo (% 2→8→1*)		
	61	M	GOT (37→47→37*), GPT (40→59→18*)		
	72	M	GOT (25→60→22*), GPT (33→70→29*)		
	34	M	GOT (14→139→20*), GPT (17→295→21*), Al-p (139→313→193*), γ -GTP (22→123→56*)		
	43	M	GPT (19→110→98*), Al-p (238→1,296→230*), LAP (56→271→47*), γ -GTP (38→402→22*)		
	48	F	GPT (27→63→24*), LAP (64→94→74*), γ -GTP (48→102→62*)		
	71	M	Al-p (261→516→318*)		
60	M	γ -GTP (31→65→24*)			

* follow-up results

CAZ: ceftazidime

* p<0.10

Table 14. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Statistical test
FK 037	107	104 (97.2)	2 (99.1)	1		U test: FK>CAZ* (p=0.033)
CAZ	111	100 (90.1)	8 (97.3)	2	1	Fisher test: FK>CAZ* (safe) (p=0.050)

95% confidence interval for the difference in safety rates: -0.2~14.4

(cumulative %)

CAZ: ceftazidime

* p<0.05

* p<0.10

Table 15. Clinical value

Treatment group	Score	100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	Total	Median	Statistical test
	FK 037		65 (77.4)	13 (15.5)	1 (1.2)	4 (4.8)	1 (1.2)	84	91
CAZ		62 (63.9)	16 (16.5)	11 (11.3)	4 (4.1)	4 (4.1)	97	87	

CAZ: ceftazidime

(%)

* p<0.05

菌種別消失率をFK群内で比較した場合、グラム陽性菌では *E. faecalis*, グラム陰性菌では *P. aeruginosa* の消失率が他菌種にくらべ若干低かった。しかし、*P. aeruginosa* の消失率は他菌種にくらべるとどの薬剤でも一般に低いことが知られており、今回得られた78.9%の消失率は、CAZ群で得られた80.0%とまったく同等であり、さらに *P. aeruginosa* に有効なセフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系注射薬の開発時の比較試験における成績と比較した場合、cefsulodinの81株中65.4%¹⁶⁾, cefoperazoneの21株中52.4%¹⁷⁾, cefpiramideの101株中71.3%¹⁸⁾, cefpimizoleの25株中48.0%¹⁹⁾, cefpiromeの1日1g投与例における36株中66.7%, 1日2g投与例における33株中72.7%¹²⁾, sulbactam/cefoperazoneの1日2g投与例における29株中48.3%, 1日4g投与例における24株中66.7%²⁰⁾, aztreonamの32株中65.6%²¹⁾, carumonamの34株中76.5%²²⁾, imipenem/cilastatinの28株中78.6%²³⁾, panipenem/betamipronの18株中66.7%²⁴⁾といずれも同等あるいはそれ以上であることから、十分評価に値する成績であると考えられる。

副作用はFK群では1例に、CAZ群では2例に認められたのみであった。また、臨床検査値の異常変動もFK群では3例に、CAZ群では11例に認められ、その発現率に有意差を認めなかったものの、概括安全度では両群間に有意差が認められた。このようにFK群の高い安全性を反映して、有効性と安全性を勘案して判定した有用性においてもFK群において有意に高い成績が得られたものと思われる。

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)

札幌医科大学医学部泌尿器科: 鈴木伸和, 横尾彰文, 市立室蘭総合病院泌尿器科: 丸田 浩, 西中一幸, 東京共済病院泌尿器科: 西古 靖, 東京大学泌尿器科: 高井計弘, 同愛記念病院泌尿器科: 河村 毅, 奥井伸雄, 社会保険埼玉中央病院泌尿器科: 友部光朗, 石井泰憲, 武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博, 東京慈恵会医科大学泌尿器科: 清田 浩, 斑目 旬, 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科: 小野寺昭一, 五十嵐宏, 平塚市民病院泌尿器科: 鈴木恵三, 堀場優樹, 東海大学泌尿器科: 渡辺 聡, 阿部貴之, 白井幸夫, 東京都医療保健協会練馬総合病院泌尿器科: 西沢和亮, 森口隆一郎, 金沢大学泌尿器科: 大川光央, 国見一人, 藤

田保健衛生大学泌尿器科: 柳岡正範, 岐阜大学泌尿器科: 栗山 学, 石原 哲, 多田晃司, 安田 満, 川本正吾, 大塚市民病院泌尿器科: 磯貝和俊, 藤本佳則, 神戸大学泌尿器科: 宮崎茂典, 長久裕史, 西脇市立西脇市民病院泌尿器科: 片岡頌雄, 山崎 浩, 小林満紀, 淀川キリスト教病院泌尿器科: 羽間 稔, 今西 治, 竹田 雅, 社会保険神戸中央病院泌尿器科: 伊藤 登, 蓮沼行人, 兵庫県立柏原病院泌尿器科: 松下全巳, 佐和田浩二, 兵庫県立淡路病院泌尿器科: 柯 昭仁, 中山義晴, 岡山大学泌尿器科: 渡辺豊彦, 上杉達也, 島和弘, 津山中央病院泌尿器科: 赤枝輝明, 玉野市立玉野市民病院泌尿器科: 片山泰弘, 広島大学泌尿器科: 嘉手納一志, 中原 満, 松山赤十字病院泌尿器科: 藤井元廣, 川下英三, 徳島大学泌尿器科: 上間健造, 金山博臣, 鳴尾精一, 高松赤十字病院泌尿器科: 湯浅 誠, 九州大学泌尿器科: 久保周太, 原三信病院泌尿器科: 山口秋人, 平田祐司, 上村哲司, 九州厚生年金病院泌尿器科: 尾本徹男, 八木廣朗, 奥村幸司, 九州労災病院泌尿器科: 伊東健治, 野間秀哉, 済生会八幡総合病院泌尿器科: 佐藤伸一, 中島信能, 筑豊労災病院泌尿器科: 河野博巳, 広島赤十字・原爆病院泌尿器科: 平田弘, 宮崎徳義, 津江裕昭, 久留米大学泌尿器科: 山下拓郎, 島田明彦, 鹿児島大学泌尿器科: 後藤俊弘, 牧之瀬信一, 鹿児島県立大島病院泌尿器科: 西山賢龍, 松下真治, 岐阜大学医学部附属鍼灸性菌実験施設: 渡辺邦友, 加藤直樹

文 献

- 1) Mine Y, et al.: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- 2) Ohki H, Kawabata K, Okuda S, Kamimura T, Sakane K: FK 037, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *J Antibiot* 46: 359~361, 1993
- 3) Mine Y, et al.: Excellent activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 4) Mine Y, et al.: *In vivo* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小原正雄, 坂本博, 寺川雅人: FK 037 の第 I 相臨床試験. *Chemotherapy* (投稿中)
- 6) 河田幸道, 他 (17施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対するFK 037の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 42: 1048~1065, 1994
- 7) 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

- 8) 松本哲朗, 熊澤浄一: 尿路感染症における薬効評価の再検討〜特にカテーテル留置症例について〜。化学療法の領域 6: 2137~2144, 1990
- 9) Neu H, Ohkoshi M: Summary of discussion for complicated UTI. In: Ohkoshi M, Kawada Y (eds.): Clinical evaluation of drug efficacy in UTI. Proceedings of the First International Symposium, 27-28 October 1989, Tokyo, Japan. International Congress Series 938. Excerpta Medica, Amsterdam, New York, Oxford 1990, pp 146
- 10) 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
- 11) Kawada Y, Kumamoto Y, Saito I, Kawamura N, Kamidono S, Ohmori H, Kumazawa J: An early phase II study on FK 037 in urinary tract infections. Chemotherapy 42: 1036~1047, 1994
- 12) 名出頼男, 他 (18 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefpirome (CPR) と ceftazidime (CAZ) の比較検討。泌尿紀要 37: 447~464, 1991
- 13) 熊澤浄一, 他 (18 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefepime と ceftazidime の比較試験。西日泌尿 54: 970~985, 1992
- 14) 守殿貞夫, 他 (13 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較検討。西日泌尿 55: 966~985, 1993
- 15) 熊澤浄一, 他 (20 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefclidin と ceftazidime の比較試験。西日泌尿 54: 1435~1460, 1992
- 16) 河村信夫, 他 (19 施設および関連施設): 緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対する cefsulodin (SCE-129) と sulbenicillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 27 (S-2): 400~421, 1979
- 17) 坂 義人, 他 (13 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefoperazone (T-1551) の臨床評価—carbenicillin を対照とした比較試験—。Chemotherapy 28 (S-6): 947~974, 1980
- 18) 河村信夫, 他 (48 施設): 緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対する cefpiramide (SM-1652) と cefsulodin の二重盲検法による臨床効果の比較。泌尿紀要 29: 1147~1188, 1983
- 19) 熊澤浄一, 他 (21 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する AC-1370 の臨床評価—cefoperazone を対照とした二重盲検比較試験—。西日泌尿 47: 237~265, 1985
- 20) 河田幸道, 他 (20 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する sulbactam と cefoperazone 併用の臨床的意義。Chemotherapy 32 (S-4): 606~626, 1984
- 21) 大森弘之, 他 (17 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する aztreonam と cefoperazone の比較検討。Jpn J Antibiot 39: 24~56, 1986
- 22) 河田幸道, 他 (28 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する carumonam と cefoperazone の比較検討。Chemotherapy 35: 494~519, 1987
- 23) 河田幸道, 他 (27 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する MK-0787/MK-0791 と cefoperazone の比較検討。Chemotherapy 34: 536~560, 1986
- 24) 熊澤浄一, 他 (14 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する panipenem/betamipron (PAPM/BP) と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床第三相比較試験。西日泌尿 54: 254~271, 1992

Comparative study on FK 037 and ceftazidime
in complicated urinary tract infection

Yukimichi Kawada and Yoshihito Ban

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

Yoshiaki Kumamoto and Takaoki Hirose

Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Toyohei Machida

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

Haruo Hisazumi

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon

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 and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Shinshi Noda

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

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

A comparative study of FK 037, a new parenteral cephem antibiotic, and ceftazidime (CAZ) was carried out in the treatment of complicated urinary tract infection. Patients were randomly assigned to receive either 1 g b.i.d. of FK 037 or CAZ for 5 days by intravenous drip infusion. All the patients were found to have pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least 10^4 CFU per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee as "excellent", "moderate" and "poor". Of the 223 patients enrolled in the study, 178 patients were evaluated for clinical efficacy. No significant differences were observed in the characteristics of the patients evaluated for clinical efficacy between the two treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 89.3% of 84 patients in the FK 037 group and in 83.0% of 94 patients in the CAZ group. The difference was not statistically significant. The bacteriological eradication rate was 93.0% of 157 strains in the FK 037 group and 87.8% of 181 strains in the CAZ group, with no statistically significant difference. Clinical adverse reactions were experienced in 1 (0.9%) of 110 patients in the FK 037 group and in 2 (1.8%) of 113 patients in the CAZ group. Laboratory adverse reactions were observed in 3 (2.8%) of 107 patients in the FK 037 group and in 11 (9.8%) of 112 patients in the CAZ group, with no statistically significant difference regarding the incidences of either clinical or laboratory adverse reactions. However, both global safety and clinical value were found to be higher in the FK 037 group than in the CAZ group ($p < 0.05$). We concluded that FK 037 is as effective as and better tolerated than CAZ in the treatment of complicated urinary tract infection.