

複雑性尿路感染症に対する Cefpirome (CPR) と Ceftazidime (CAZ) の比較検討

- | | |
|---|--|
| 藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 名出頼男教授)
名出 頼男*,** | 神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)
守殿貞夫, 荒川創一** |
| 札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)
熊本悦明, 広瀬崇興** | 岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)
大森弘之, 公文裕巳** |
| 秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 土田正義教授)
土田 正義 | 広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)
仁平 寛巳 |
| 東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 折笠精一教授)
折笠 精一 | 徳島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 香川 征教授)
香川 征 |
| 東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)
阿曾佳郎, 押 正也** | 九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊澤浄一教授)
熊澤浄一, 松本哲朗** |
| 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室
(主任: 町田豊平教授)
町田 豊平 | 久留米大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 江藤耕作教授)
江藤 耕作 |
| 平塚市民病院泌尿器科 (部長: 鈴木恵三)
鈴木 恵三** | 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 大井好忠教授)
大井 好忠 |
| 岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)
河田幸道, 坂 義人** | 岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設
(主任: 上野一恵教授)
上野 一恵** |
| 福井医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田謙一郎教授)
岡田謙一郎 | 愛媛大学医学部薬理学教室 (主任: 小川暢也教授)
小川 暢也**,*** |

* 判定委員会世話人 ** 判定委員 *** コントローラー

COMPARATIVE STUDY OF CEFPIROME AND CEFTAZIDIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

- | | |
|---|---|
| Yorio Naide
<i>From the Department of Urology,
Fujita-Gakuen Health University,
School of Medicine</i> | Yoshiro Aso and Masaya Oshi
<i>From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, University of Tokyo</i> |
| Yoshiaki Kumamoto and Takaoki Hirose
<i>From the Department of Urology,
Sapporo Medical College</i> | Toyohei Machida
<i>From the Department of Urology,
the Jikei University, School of Medicine</i> |
| Seigi Tsuchida
<i>From the Department of Urology,
Akita University, School of Medicine</i> | Keizo Suzuki
<i>From the Department of Urology,
Hiratsuka Municipal Hospital</i> |
| Seiichi Orikasa
<i>From the Department of Urology,
Tohoku University, School of Medicine</i> | Yukimichi Kawada and Yoshihito Ban
<i>From the Department of Urology,
Gifu University School of Medicine</i> |

Kenichiro Okada

*From the Department of Urology,
Fukui Medical School*

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

*From the Department of Urology,
Kobe University School of Medicine*

Hiroyuki Oomori and Hiromi Kumon

*From the Department of Urology,
Okayama University, Medical School*

Hiromi Nihira

*From the Department of Urology,
Hiroshima University Medical School*

Susumu Kagawa

*From the Department of Urology,
School of Medicine, the University of Tokushima*

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

*From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kyushu University*

Kcsaku Eto

*From the Department of Urology,
Kurume University, School of Medicine*

Yoshitada Ohi

*From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kagoshima University*

Kazue Ueno

*From the Institute of Anaerobic Bacteriology,
Gifu University School of Medicine*

Nobuya Ogawa

*From the Department of Pharmacology,
Ehime University School of Medicine*

We carried out a randomized multi-center study comparing cefpirome (CPR) 0.5 g b.i.d. (1 g group), 1.0 g b.i.d. (2 g group) and ceftazidime (CAZ) 1.0 g b.i.d. (CAZ group) in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients who were over 16 years old and had underlying urinary tract disease, with bacteriuria of more than 10^4 cells/ml or more and pyuria of more than 5 WBCs/hpf ($\times 400$) or more were randomly allocated to receive either 0.5 g of CPR, 1.0 g of CPR or 1.0 g of CAZ twice a day for 5 days by intravenous drip infusion. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee as excellent, moderate or poor, on the basis of the changes in pyuria and bacteriuria.

A total of 530 patients were treated. Of these, 141 patients in the 1 g group, 136 in the 2 g group, and 140 in the CAZ group were evaluable for clinical efficacy. No significant differences in background characteristics were observed among the treatment groups.

The overall clinical efficacy rate of the 1 g group, the 2 g group and the CAZ group was 80.1%, 76.5% and 71.4%, respectively. The differences were not statistically significant. The overall bacteriological eradication rate of the 1 g group, the 2 g group and the CAZ group was 81.0%, 88.1% and 83.8%. The differences were not statistically significant either. Against the enterococcus group, however, eradication rates were higher significantly in the 1 g and 2 g groups than in the CAZ group.

The incidence of adverse reactions was 2.2% in the 1 g group, 0.6% in the 2 g group and 2.9% in the CAZ group. Abnormal laboratory data after medication were observed in 10.8% of the 1 g group, 12.1% of the 2 g group and 10.2% of the CAZ group, the difference not being statistically significant. There were no serious untoward reactions to medication.

From the results obtained in this study, we consider that CPR is at least as useful as CAZ in the treatment of complicated urinary tract infections.

(Acta Urol. Jpn. 37: 447-464, 1991)

Key words: Cefpirome, Complicated UTI, Comparative study

緒 言

Cefpirome (CPR) はヘキスト社 (ドイツ連邦共和国) とルセル・ユクラフ社 (フランス共和国) により開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で、セファロsporin骨格の7位に 2-aminothiazolyl 基, 3位に cyclopentenopyridine 基を有する (Fig. 1).

本剤は *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp.,

Citrobacter spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. 等の菌種に対しても強い抗菌力を示し, 各種 β -lactamase に対して高い安定性を有するとともにその親和性はきわめて低いことが知られている^{1,2)}. また本剤の点滴静注時の血中半減期は約 1.7 時間であり投与後24時間以内に80~95%が未変化体のまま尿中に排泄されることが報告されている³⁾. 臨床的検討は, 1987年1月より全国規模の研究会で開始され, その成

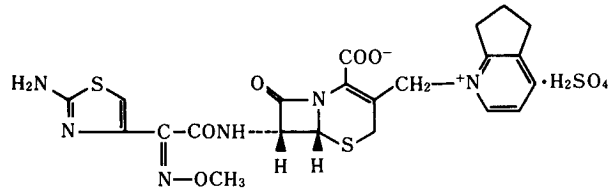


Fig. 1. Chemical structure of cefpirome

績はすでに第38回日本化学療法学会総会（1990年）において発表され、本剤の有効性、安全性が確認された³⁾。今回われわれは、複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ceftazidime (CAZ) を対照薬として比較検討したのでその成績を報告する。

対象および検討方法

1. 対象疾患および検討方法

対象疾患は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⁾（以下 UTI 評価基準）に従い、5コ/hpf 以上の膿尿と 10^4 cells/ml 以上の細菌尿を有する16歳以上の入院患者とした。臨床検討は全国81施設の泌尿器科において1989年5月から1990年1月までの間に行われた。

なお、以下のいずれかの項目に該当する患者は原則として対象から除外した。

- (1) 基礎疾患、合併症、あるいは感染症等がきわめて重症で予後が不良と推測される患者
- (2) 心臓、肝臓、腎臓あるいは甲状腺に重篤な機能障害のある患者
- (3) 本治療開始前に起炎菌が両剤に対して無効であることが明らかな患者（クラミジア、真菌等）
- (4) CPR あるいは CAZ 皮内反応陽性の患者
- (5) β -ラクタム剤に過敏症の既往歴を有する患者
- (6) 本試験直前に CPR あるいは CAZ が投与された患者
- (7) 本試験開始前に抗菌性薬剤が投与され、すでに症状の改善しつつある患者
- (8) 妊娠および妊娠している可能性のある患者
- (9) 授乳中の患者
- (10) フロセミド等のループ利尿剤の併用を必要とする患者
- (11) その他、主治医が本試験の対象として不適と認めた患者

2. 試験薬剤

試験薬剤は下記の2薬剤3群である。

被験薬剤 CPR 0.5 g (力価) /バイアル

被験薬剤 CPR 1.0 g (力価) /バイアル

対照薬剤 CAZ 1.0 g (力価) /バイアル

3群の薬剤はすべて同型のバイアルに充填し、内側を黄色透明、外側を灰色の収縮ビニールフィルムで二重に被覆することにより外観上識別不能とし、1症例分として投薬用10バイアル、保存用2バイアルの計12バイアルを1箱に収めた。

薬剤はコントローラー（愛媛大学、小川暢也）により、各薬剤群2症例分ずつ計6症例分を1組として組毎に無作為に割付けられ、その key code はコントローラーが保管した。

対照薬として CAZ を選んだ理由は、1)比較的新しく開発された薬剤であり、現在尿路感染症に対し広く使用され、その有効性、安全性の評価が確立されていること、2) CAZ の抗菌スペクトルおよび抗菌力が CPR と類似していること、3)今回の比較試験に先立つ至適用量検索試験において CAZ が対照薬として用いられたこと、等である。

CPR の投与量については、複雑性尿路感染症に対する至適用量検索試験において $1.0 \text{ g} \times 2/\text{日}$ の半量である $0.5 \text{ g} \times 2/\text{日}$ でも疾患群によっては治療効果が期待できると推測されたため、 $1.0 \text{ g} \times 2/\text{日}$ だけでなく $0.5 \text{ g} \times 2/\text{日}$ を加えた2用量を設定した。

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3薬剤群について試験開始前および終了後に京都薬科大学微生物学教室、西野武志教授に依頼して実施した。

3. 投与方法

原則として、3薬剤群とも1回1バイアルを100 ml 生理食塩液に溶解し、1日2回、60分間の点滴静注にて5日間連続投与した。また、効果判定評価者と試験薬剤溶解者は別とし、薬剤の識別不能性を確保した。なお、投与順序は薬剤番号の若い方から投与し、重篤な副作用および症状等の増悪をきたした場合には、主治医の判断で投与を中止できるとした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は効果判定委員、コントローラー、細菌学的検討責任者で構成された効果判定委員会にお

いて、開鍵前に UTI 評価基準に従って総合臨床効果、細菌学的効果について行った。なお、除外・脱落等の症例の取り扱いについても効果判定委員会により開鍵前に決定した。

また、UTI 評価基準による臨床効果の判定とは別に主治医が独自の基準で著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能に臨床効果を判定した。

5. 分離菌の同定および MIC の測定

尿中の細菌数は dip slide 法（第一化学薬品製ウリカルト® 以下ウリカルト）あるいは各施設の検査室で行われている定量法によって測定した。細菌数測定後、ウリカルトを速やかに（株）三菱油化ビーシーエルに送付し、菌種の同定、MIC および β -lactamase 産生能の測定を行った。効果判定委員会前に細菌学的検討責任者（岐阜大学、上野一恵）が分離菌の同定および MIC の測定結果について検討した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁵⁾に従い、CPR と CAZ について行った。また、 β -lactamase 産生能は acidometry disk および nitrocefin disk を用いて β -lactamase 活性を測定し⁶⁾、両 disk ともに陽性を示す株を β -lactamase 高産生株（以下高産生株）、どちらか一方に陽性を示す株を β -lactamase 低産生株（以下低産生株）、いずれにも陰性の株を β -

lactamase 非産生株（以下非産生株）とした。

6. 安全性の検討

安全性については除外・脱落例を含め、検討可能なすべての症例について、随伴症状と臨床検査値におよぼす影響を検討した。随伴症状または臨床検査値の異常変動が認められた場合、試験薬剤との関連性を主治医が、1. 明らかに関連あり、2. 多分関連あり、3. 関連なしとはいえない、4. 関連なし、5. 関連不明のいずれかに判定し、効果判定委員会でも随伴症状または臨床検査値の異常変動について、主治医の判定に基づき副作用か否かを決定した。

7. 有用性

有用性は、UTI 評価基準に従い主治医が、一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ 10 cm のアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法により判定した。

8. 開鍵

効果判定委員会終了後、各参加施設代表者立会のもと、全症例の調査表記載内容を確認し、効果判定委員会による除外・脱落症例の取り決め、効果判定、安全性判定の妥当性について協議し、参加全施設の異議のないことを確認した。このように全症例が固定された後、key code が開封された。

Table 1. Patients studied

Patients	Total	CPR 1g	CPR 2g	CAZ 2g	Statistical analysis
Total No. of cases	530	179	177	174	$\chi^2 = 5.152$ $P = 0.272$
No. of cases excluded	103	36	39	28	
No. of drop out cases	10	2	2	6	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	417	141	136	140	
No. of cases evaluated for adverse reaction	526	179	174	173	
No. of cases evaluated for laboratory examination	517	176	174	167	
No. of cases evaluated for clinical value	423	143	136	144	

9. 解析

解析方法はデータの性質に応じて, Kruskal-Wallis 検定, χ^2 検定あるいは Dunn の多重比較を用い, 有意水準は 5% とした. また有効率および副作用非発現率について, Dunnett-Gent の方法により CPR 1 日 1g 投与群 (以下 1g 群) と CAZ 1 日 2g 投与群 (以下 CAZ 群) および CPR 1 日 2g 投与群 (以下 2g 群) と CAZ 群の同等性検定を行い, 同等性の範囲は比率における 10% の差とし, 有意水準は片側 5% とした. さらに, 同等性検定にて有意差が認められた場合, CPR と CAZ の有効率の差の 90% 信頼区間の上限が +10% 以内の場合を同等, +10% を越えた場合を同等もしくはそれ以上とした.

成 績

1. 試験薬剤の含量試験

試験開始前の含量試験の成績は, 各試験薬剤の表示力価に対し CPR 0.5g パリアルは 102.5%, CPR 1.0g パリアルは 101.8%, CAZ 1.0g パリアルは 101.7% であった. 試験終了後の含量試験成績はそれ

ぞれ 103.5%, 104.9%, 102.1% であり 3 薬剤とも試験薬剤として規格に合致していることが確認された.

2. 検討症例数

検討症例の内訳は Table 1 に示したように, 薬剤投与された総症例数は 530 例で, 1g 群 179 例, 2g 群 177 例, CAZ 群 174 例であった. このうち, 除外例は 1g 群 36 例, 2g 群 39 例, CAZ 群 28 例の計 103 例, また脱落例は 1g 群 2 例, 2g 群 2 例, CAZ 群 6 例の計 10 例で 3 群間に有意差は認められなかった. 除外および脱落の理由を Table 2 にまとめて示した. 除外理由としては, 投与前の尿検査にて真菌検出 (37 例) と尿中細菌数不足 (26 例) が多くみられ, 脱落理由は随伴症状等のため投与量不足 (9 例) と投与後の所定の検査未実施 (1 例) であった.

これらの除外および脱落症例を除いた, 1g 群 141 例, 2g 群 136 例, CAZ 群 140 例について背景因子および臨床効果の検討を行った. また随伴症状は投与量不足の 4 例を除く, 1g 群 179 例, 2g 群 174 例, CAZ 群 173 例について, 臨床検査値は投与量不足の 11 例と所定の時期に検査が実施されなかった 2 例を除く,

Table 2. Reasons for exclusion and drop out

Exclusion			
Reason	No. of cases		
	CPR 1g	CPR 2g	CAZ 2g
Disease out of the object	1	0	0
Administration to the same patient	1	2	0
No urinalysis	3	4	4
Pyuria less than 5 cells/hpf	3	4	3
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	9	9	8
Fungal infection	12	16	9
No urine culture	1	0	0
Bacteria unidentified	0	1	0
Recent CAZ administration	1	0	0
Operation during the administration	5	3	4
Total	36	39	28

Drop out			
Reason	No. of cases		
	CPR 1g	CPR 2g	CAZ 2g
Incomplete administration (less than 7 vials)	2	2	5
No bacterial culture after administration	0	0	1
Total	2	2	6

Table 3. Background characteristics

Characteristics		No. of cases	CPR 1g	CPR 2g	CAZ 2g	Statistical analysis
Sex	Male	334	116	101	117	$\chi^2=4.379$ P = 0.112
	Female	83	25	35	23	
Age	16~19	2	0	1	1	$\chi^2=10.814$ P = 0.701
	20~29	7	3	2	2	
	30~39	8	3	1	4	
	40~49	18	9	5	4	
	50~59	59	23	19	17	
	60~69	83	24	25	34	
	70~79	162	55	51	56	
	80~	78	24	32	22	
Diagnosis	Pyelonephritis	106	35	38	33	$\chi^2=2.431$ P = 0.657
	Cystitis	260	90	78	92	
	Post prostatectomy	51	16	20	15	
Type of infection	Monomicrobial G 1	78	28	24	26	$\chi^2=8.026$ P = 0.626
	infection G 2	21	8	10	3	
	G 3	43	13	17	13	
	G 4	91	28	26	37	
	Polymicrobial G 5	84	31	24	29	
	infection G 6	100	33	35	32	
	Monomicrobial infection	233	77	77	79	$\chi^2=0.139$ P = 0.933
	Polymicrobial infection	184	64	59	61	
Indwelling catheter	-	255	82	88	85	$\chi^2=1.267$ P = 0.531
	+	162	59	48	55	
Concomitant drug	-	348	116	114	118	$\chi^2=0.227$ P = 0.893
	+	69	25	22	22	
Subjective symptoms	-	223	80	78	65	$\chi^2=4.219$ P = 0.121
	+	194	61	58	75	
Body temperature	$\geq 39^\circ\text{C}$	26	6	10	10	$\chi^2=6.604$ P = 0.580
	$38^\circ\text{C}\sim$	39	10	15	14	
	$37^\circ\text{C}\sim$	63	18	21	24	
	$< 37^\circ\text{C}$	288	106	90	92	
	Unknown	1	1	0	0	
Pyuria	$\pm$ (5~9 WBCs/hpf)	20	6	5	9	$\chi^2=5.214$ P = 0.517
	+(10~29 WBCs/hpf)	86	33	26	27	
	++	104	34	41	29	
	+++	207	68	64	75	
Bacteriuria (cfu/ml)	10^4	52	21	12	19	$\chi^2=5.053$ P = 0.752
	10^5	101	37	35	29	
	10^6	105	33	37	35	
	10^7	150	46	50	54	
	10^8	9	4	2	3	
Severity of infection	Severe	26	6	9	11	$\chi^2=2.537$ P = 0.638
	Moderate	282	96	89	97	
	Mild	109	39	38	32	

1g 群176例, 2g 群174例, CAZ 群167例について検討した。有用性は, 臨床効果と安全性の評価対象症例に, 副作用のため投与を中止した6例を加えた1g 群143例, 2g 群136例, CAZ 群144例について検討した。

3. 患者背景

1) 背景因子

臨床効果判定を行った1g 群141例, 2g 群136例, CAZ 群140例の背景因子を比較した成績を Table 3 に示したが, いずれの因子についても3群間に有意差は認められなかった。

投与前の尿中分離菌は Table 4 に示したように,

Table 4. Organisms isolated from urine

Isolates	CPR 1g (%)	CPR 2g (%)	CAZ 2g (%)	Statistical analysis
GPB				$\chi^2=20.766$ $P=0.999$
<i>S. aureus</i>	9 (4.0)	11 (5.0)	12 (5.2)	
<i>S. epidermidis</i>	8 (3.6)	9 (4.1)	7 (3.1)	
CNS	18 (8.1)	9 (4.1)	15 (6.6)	
<i>E. faecalis</i>	43 (19.3)	35 (16.1)	45 (19.7)	
<i>E. faecium</i>	8 (3.6)	8 (3.7)	7 (3.1)	
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.7)	
Other	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	
sub-total	89 (39.9)	77 (35.3)	92 (40.2)	
GNB				
<i>E. coli</i>	23 (10.3)	28 (12.8)	33 (14.4)	
<i>Citrobacter</i> spp.	6 (2.7)	11 (5.0)	7 (3.1)	
<i>Klebsiella</i> spp.	11 (4.9)	12 (5.5)	13 (5.7)	
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (3.6)	5 (2.3)	10 (4.4)	
<i>S. marcescens</i>	14 (6.3)	15 (6.9)	9 (3.9)	
<i>Proteus</i> spp.	5 (2.2)	5 (2.3)	4 (1.7)	
<i>M. morganii</i>	4 (1.8)	3 (1.4)	5 (2.2)	
<i>Providencia</i> spp.	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.3)	
<i>P. aeruginosa</i>	36 (16.1)	33 (15.1)	28 (12.2)	
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (0.9)	4 (1.8)	1 (0.4)	
<i>X. maltophilia</i>	3 (1.3)	3 (1.4)	4 (1.7)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	8 (3.6)	4 (1.8)	6 (2.6)	
<i>Alcaligenes</i> spp.	5 (2.2)	4 (1.8)	5 (2.2)	
<i>Flavobacterium</i> spp.	3 (1.3)	5 (2.3)	5 (2.2)	
NFGNR	2 (0.9)	4 (1.8)	3 (1.3)	
Others	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	
sub-total	134 (60.1)	141 (64.7)	137 (59.8)	
Total	223 (100)	218 (100)	229 (100)	

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, CNS: coagulase-negative Staphylococcus, NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

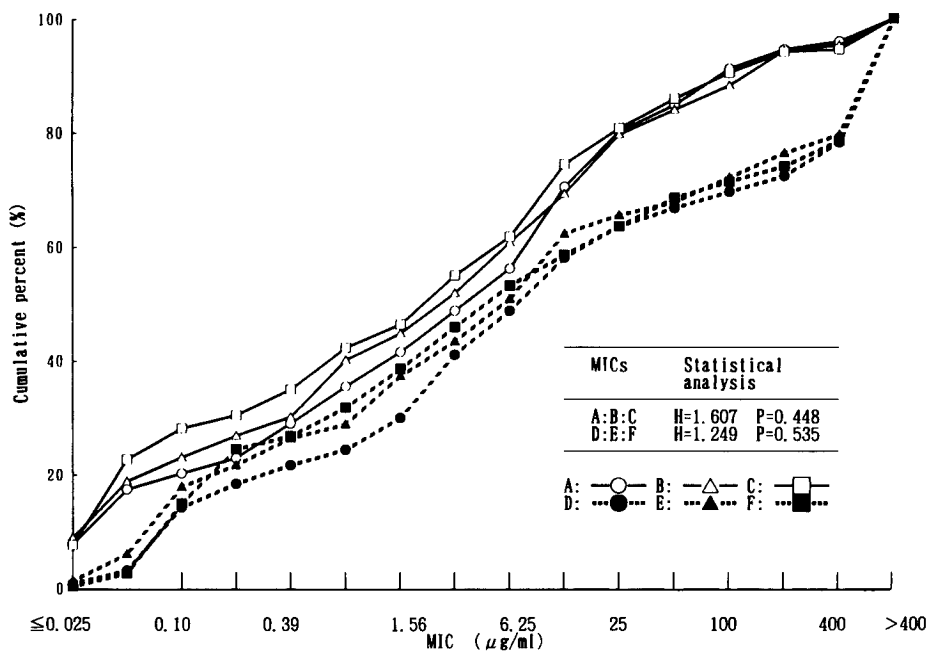


Fig. 2. Distribution of sensitivity of isolates from each group to CPR and CAZ. Inoculum size: 10^6 cfu/ml. MICs of CPR for isolates from the 1g group (○), the 2g group (△), the CAZ group (□) and MICs of CAZ for isolates from the 1g group (●), the 2g group (▲), the CAZ group (■).

3 群間に有意差は認められず, 3 群ともに *E. faecalis* の分離頻度が最も高く, ついで 1g 群, 2g 群で

は *P. aeruginosa*, *E. coli*, CAZ 群では *E. coli*, *P. aeruginosa* の順に分離頻度が高かった。

Table 5. β -lactamase production

Treatment group	β -lactamase (+)		β -lactamase (-) None ^{a)}	Statistical analysis
	High ^{a)}	Low ^{a)}		
CPR 1g	69 (31.8%)	31 (14.3%)	117 (53.9%)	$\chi^2=2.951$ P =0.566
CPR 2g	66 (31.1%)	42 (19.8%)	104 (49.1%)	
CAZ 2g	70 (31.8%)	33 (15.0%)	117 (53.2%)	

a): β -lactamase activity was measured with by nitrocefin and acidometry disks. Isolates that showed positive on both disks were assigned to high β -lactamase activity (high), isolates that showed positive on either disk were assigned to low β -lactamase activity (low), and isolates that were negative on both disks were assigned non-activity (none).

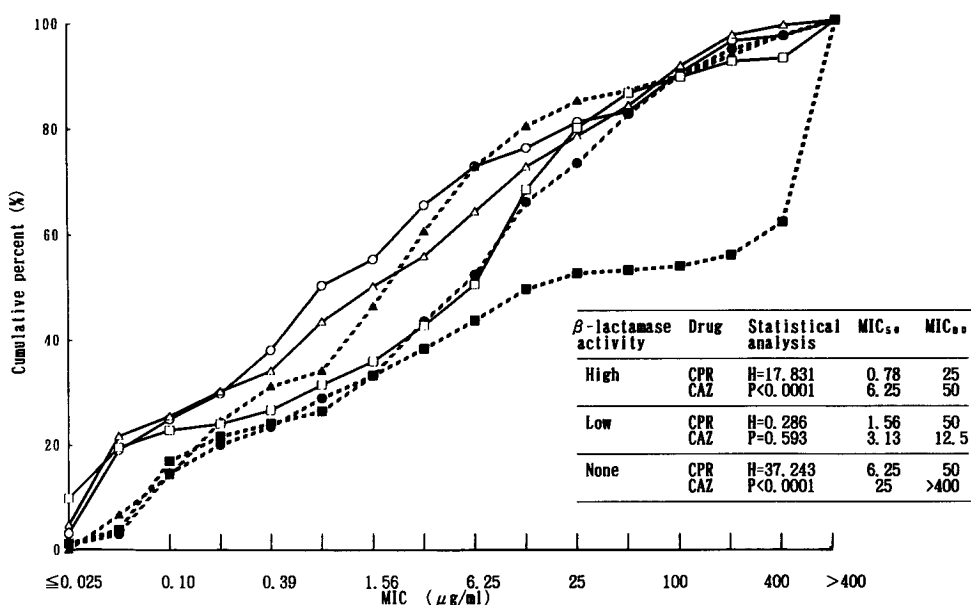


Fig. 3. Difference in sensitivity distribution of isolates to CPR and CAZ according to β -lactamase activity

Inoculum size: 10^6 cfu/ml. β -lactamase activity was measured with nitrocefin and acidometry disks. Isolates that showed positive on both disks were assigned to high β -lactamase activity (high), isolates that showed positive on either disk were assigned to low β -lactamase activity (low), and isolates that were negative on both disks were assigned non-activity (none). MICs of CPR against isolates with high ($\circ$), low ($\triangle$), non ($\square$) and MICs of CAZ against isolates with high ($\bullet$), low ($\blacktriangle$), none ($\blacksquare$).

つぎに分離菌に対する CPR と CAZ の MIC について検討した。MIC の測定は 1g 群223株中217株 (97.3%), 2g 群218株中212株 (97.2%), CAZ 群229株中220株 (96.1%) で行われ, その MIC 分布を Fig. 2 に示した。各投与群から分離された菌株に対する CPR および CAZ の MIC 分布 (A, B, C および D, E, F) を比較したが, CPR の MIC 分布 (A : B : C) と CAZ の MIC 分布 (D : E : F) は

ともに 3 群間に有意差は認められなかった。

また, MIC の測定を行った菌株の β -lactamase 産生能については Table 5 に示したように高産生株, 低産生株, 非産生株, それぞれ 3 群間に有意差は認められなかった。

以上, 各種の背景因子の検討結果から, 3 群間の患者背景には偏りはないものと考えられた。

2) 投与前分離菌の MIC

Table 6. Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	group				
Eliminated	CPR 1g	39	29	34	102 (72.3)
	CPR 2g	39	14	33	86 (63.2)
	CAZ 2g	43	22	22	87 (62.1)
Decreased	CPR 1g	3	0	2	5 (3.5)
	CPR 2g	0	0	1	1 (0.7)
	CAZ 2g	2	0	1	3 (2.1)
Replaced	CPR 1g	4	2	9	15 (10.6)
	CPR 2g	8	9	9	26 (19.1)
	CAZ 2g	8	2	11	21 (15.0)
Unchanged	CPR 1g	4	3	12	19 (13.5)
	CPR 2g	3	9	11	23 (16.9)
	CAZ 2g	7	5	17	29 (20.7)
Effect on Pyuria	CPR 1g	50 (35.5)	34 (24.1)	57 (40.4)	141
	CPR 2g	50 (36.8)	32 (23.5)	54 (39.7)	136
	CAZ 2g	60 (42.9)	29 (20.7)	51 (36.4)	140
Excellent	CPR 1g	39 (27.7)	Overall efficacy rate (%) 1 g 113/141 (80.1%) H = 0.366 2 g 104/136 (76.5%) P = 0.833 CAZ 100/140 (71.4%) Effect on pyuria H=1.333, P=0.514 Effect on bacteriuria : H=4.302, P=0.116		
	CPR 2g	39 (28.7)			
	CAZ 2g	43 (30.7)			
Moderate	CPR 1g	74 (52.5)			
	CPR 2g	65 (47.8)			
	CAZ 2g	57 (40.7)			
Poor	CPR 1g	28 (19.9)			
	CPR 2g	32 (23.5)			
	CAZ 2g	40 (28.6)			

投与薬剤に関係なく MIC が測定された全株および β -lactamase 産生能別の各薬剤に対する MIC 分布を Fig. 3 に示した. 全株に対し CPR の MIC 分布は CAZ の MIC 分布より有意に感性側に偏っており, 優れた抗菌力を示した ($P < 0.0001$). また, β -lactamase 産生能別では高産生株, 非産生株に対し, CPR は CAZ より有意に優れた抗菌力を示した ($P < 0.0001$).

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI 評価基準により判定した総合臨床効果は Table 6 に示したように, 1g 群では著効39例 (27.7%), 有効74例 (52.5%), 無効28例 (19.9%) で, 著効と有効を合わせた有効率は80.1%, 2g 群では著効39例 (28.7%), 有効65例 (47.8%), 無効32例 (23.5%) で, 有効率は76.5%, CAZ 群では著効43例 (30.7%), 有効57例 (40.7%), 無効40例 (28.6%) で, 有効率は71.4%であった. これら3群間の総合臨床効果に有意差は認められなかった. 同様に, 細菌尿に対する効果および膿尿に対する効果にも3群間に有意差は認められなかった. つぎに Table 7 に示したように総合臨床効果を各疾患病態群別, 単独菌・複数

菌感染別およびカテーテル留置有無別に比較したが, 3群間に有意差は認められなかった.

1g 群と CAZ 群および 2g 群と CAZ 群の同等性検定を Table 8 に示した. 1g 群 ($P = 0.0001$), 2g 群 ($P = 0.0020$) とともに CAZ 群と同等もしくはそれ以上の成績であった.

2) 主治医による臨床効果

主治医による臨床効果は Table 9 に示したように, 有効率は 1g 群78.7%, 2g 群75.7%, CAZ 群77.1%と, 3群間に有意差は認められなかった. また有効率の同等性検定は Table 10 に示したように 1g 群, 2g 群とともに CAZ 群と同等の成績であった.

5. 細菌学的効果

1) 分離菌別消失率

分離菌別の細菌学的効果は Table 11 に示したように, 全体の菌消失率は 1g 群87.0%, 2g 群88.1%, CAZ 群83.8%と3群間に有意差は認められなかった. また, グラム陽性菌については 1g 群88.8%, 2g 群89.6%, CAZ 群75.0%の菌消失率であり3群間に有意差が認められ ($P = 0.012$), 1g 群 ($P = 0.017$) および 2g 群 ($P = 0.015$) の菌消失率は CAZ 群に比し有意に優れていた. このグラム陽性菌には CAZ の

Table 7. Overall clinical efficacy by type of infection

Group		Treat- ment group	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate(%)	Statistical analysis	
Monomicrobial infection	G 1	CPR 1g	28 (19.9)	7	16	5	82.1	H =2.168 P =0.338	
		CPR 2g	24 (17.6)	6	12	6	75.0		
		CAZ 2g	26 (18.6)	3	15	8	69.2		
	G 2	CPR 1g	8 (5.7)	0	8	0	100	H =1.630 P =0.443	
		CPR 2g	10 (7.4)	0	9	1	90.0		
		CAZ 2g	3 (2.1)	1	0	2	33.3		
	G 3	CPR 1g	13 (9.2)	3	7	3	76.9	H =3.736 P =0.154	
		CPR 2g	17 (12.5)	7	7	3	82.4		
		CAZ 2g	13 (9.3)	7	6	0	100		
	G 4	CPR 1g	28 (19.9)	19	6	3	89.3	H =2.500 P =0.287	
		CPR 2g	26 (19.1)	13	11	2	92.3		
		CAZ 2g	37 (26.4)	18	12	7	81.1		
sub-total		CPR 1g	77 (54.6)	29	37	11	85.7	H =0.435 P =0.804	
		CPR 2g	77 (56.6)	26	39	12	84.4		
		CAZ 2g	79 (56.4)	29	33	17	78.5		
Polymicrobial Infection	G 5	CPR 1g	31 (22.0)	2	18	11	64.5	H =1.383 P =0.501	
		CPR 2g	24 (17.6)	3	9	12	50.0		
		CAZ 2g	29 (20.7)	3	10	16	44.8		
	G 6	CPR 1g	33 (23.4)	8	19	6	81.8	H =0.218 P =0.897	
		CPR 2g	35 (25.7)	10	17	8	77.1		
		CAZ 2g	32 (22.9)	11	14	7	78.1		
	sub-total		CPR 1g	64 (45.4)	10	37	17	73.4	H =0.174 P =0.917
			CPR 2g	59 (43.4)	13	26	20	66.1	
			CAZ 2g	61 (43.6)	14	24	23	62.3	
	Total		CPR 1g	141 (100)	39	74	28	80.1	H =0.366 P =0.833
			CPR 2g	136 (100)	39	65	32	76.5	
			CAZ 2g	140 (100)	43	57	40	71.4	
Indwelling catheter		CPR 1g	59 (41.8)	9	34	16	72.9	H =2.934 P =0.231	
		CPR 2g	48 (35.3)	9	21	18	62.5		
		CAZ 2g	55 (39.3)	6	25	24	56.4		
No Indwelling catheter		CPR 1g	82 (58.2)	30	40	12	85.4	H =0.564 P =0.754	
		CPR 2g	88 (64.7)	30	44	14	84.1		
		CAZ 2g	85 (60.7)	37	32	16	81.2		

適応外菌種である *Enterococcus* 群が含まれているため、*Enterococcus* 群を除くと 1g 群86.1%, 2g 群100%, CAZ 群94.4%となり3群間に有意差は認められなかった。一方、*Enterococcus* 群に対しては 1g 群90.6%, 2g 群82.6%, CAZ 群 62.5%で、1g 群 ($P=0.001$), 2g 群 ($P=0.025$) いずれも CAZ 群に比し有意に優れていた。またグラム陰性菌については 1g 群85.8%, 2g 群87.2%, CAZ 群89.8%であり、有意差は認められなかった。さらに、菌種別にみると、3群間に有意差が認められた *E. faecalis* では 1g 群に ($P=0.001$), *E. faecium* では 2g 群 ($P=0.019$) の菌消失率が、CAZ 群と比較して有意に優れ

ていた。その他の菌種においては3群間に有意差は認められなかった。

つぎに、分離菌の β -lactamase 産生能別に検討した細菌学的効果を Table 12 に示したが、3群いずれの菌消失率も β -lactamase 産生の影響は認められなかった。

2) MIC と細菌消失率

投与薬剤の MIC と細菌学的効果との関係を Table 13 に示した。MIC 分布を4分割し、菌消失率を比較すると、グラム陽性菌群における 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株に対し、3群いずれも80%以上の菌消失率を示し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株に対しては 1g 群66.7%, 2g

Table 8. Equivalence of clinical efficacy

CPR 1g VS. CAZ 2g

Treatment group	No. of cases	Excellent + Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis* (90% conf. int. **)
CPR 1g	141	113	28	80.1	$\chi^2 = 13.893$ $P = 0.0001$ (0.3~17.1%)
CAZ 2g	140	100	40	71.4	

CPR 2g VS. CAZ 2g

Treatment group	No. of cases	Excellent + Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis* (90% conf. int. **)
CPR 2g	136	104	32	76.5	$\chi^2 = 8.302$ $P = 0.0020$ (-3.6~13.7%)
CAZ 2g	140	100	40	71.4	

*: Dunnett-Gent method $\Delta=10\%$, **: 90% confidence interval

Table 9. Clinical efficacy by doctors in charge

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		Excellent	Good	Fair	Poor		
CPR 1g	141	56	55	16	14	78.7 %	H= 0.519 P= 0.771
CPR 2g	136	49	54	19	14	75.7 %	
CAZ 2g	140	51	57	18	14	77.1 %	

Table 10. Equivalence of clinical efficacy (judged by doctors in charge)

CPR 1g vs. CAZ 2g

Treatment group	No. of cases	Excellent+good	Fair+ Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis* (90% conf. int. **)
CPR 1g	141	111	30	78.7	$\chi^2 = 5.722$ $P = 0.0084$ (-6.6~9.7%)
CAZ 2g	140	108	32	77.1	

CPR 2g vs. CAZ 2g

Treatment group	No. of cases	Excellent+good	Fair+ Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis* (90% conf. int. **)
CPR 2g	136	103	33	75.7	$\chi^2 = 2.921$ $P = 0.0437$ (-9.8~7.0%)
CAZ 2g	140	108	32	77.1	

*: Dunnett-Gent method $\Delta=10\%$, **: 90% confidence interval

群82.4%, CAZ 群66.1%の消失率であった。またグラム陰性菌群についても、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株に対し、3群いずれも80%以上の菌消失率を示し、12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の菌株に対しては1g 群78.3%, 2g 群72.2%, CAZ 群76.9%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株に対しては1g 群57.1%, 2g 群64.7%, CAZ 群69.2%であり、3群ともMIC 値が高くなるにつれ若干消失率が低下した。

3) 投与後出現菌

投与後出現菌は Table 14 に示したように1g 群は、29例(20.6%)から計53株、2g 群は、43例(31.6%)から計80株、CAZ 群は、40例(28.6%)から計63株が分離されたが、投与後出現菌を認めた症例の頻度には3群間に有意差は認められなかった。

6. 安全性

1) 随伴症状

Table 11. Bacteriological response

Isolates		CPR 1g			CPR 2g			CAZ 2g			Statistical analysis
		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
GPB	<i>S. aureus</i>	9	7 (77.8)	2	11	11 (100)	0	12	10 (83.3)	2	$\chi^2=2.540, P=0.281$
	<i>S. epidermidis</i>	8	8 (100)	0	9	9 (100)	0	7	7 (100)	0	—
	CNS	18	15 (83.3)	3	9	9 (100)	0	15	15 (100)	0	$\chi^2=4.308, P=0.116$
	<i>E. faecalis</i>	43	41 (95.3)	2	35	29 (82.9)	6	45	30 (66.7)	15	$\chi^2=11.977, P=0.003$
	<i>E. faecium</i>	8	5 (62.5)	3	8	6 (75.0)	2	7	1 (14.3)	6	$\chi^2=6.039, P=0.049$
	<i>Enterococcus</i> spp.	2	2 (100)	0	3	3 (100)	0	4	4 (100)	0	—
	Others	1	1 (100)	0	2	2 (100)	0	2	2 (100)	0	—
sub-total		89	79 (88.8)	10	77	69 (89.6)	8	92	69 (75.0)	23	$\chi^2=8.898, P=0.012$
GNB	<i>E. coli</i>	23	23 (100)	0	28	28 (100)	0	33	33 (100)	0	—
	<i>Citrobacter</i> spp.	6	6 (100)	0	11	11 (100)	0	7	7 (100)	0	—
	<i>Klebsiella</i> spp.	11	11 (100)	0	12	11 (91.7)	1	13	13 (100)	0	$\chi^2=2.057, P=0.358$
	<i>Enterobacter</i> spp.	8	8 (100)	0	5	5 (100)	0	10	10 (100)	0	—
	<i>S. marcescens</i>	14	11 (78.6)	3	15	12 (80.0)	3	9	5 (55.6)	4	$\chi^2=2.006, P=0.367$
	<i>Proteus</i> spp.	5	4 (80.0)	1	5	5 (100)	0	4	4 (100)	0	$\chi^2=1.938, P=0.379$
	<i>M. morganii</i>	4	4 (100)	0	3	3 (100)	0	5	5 (100)	0	—
	<i>Providencia</i> spp.	2	2 (100)	0	4	4 (100)	0	3	3 (100)	0	—
	<i>P. aeruginosa</i>	36	24 (66.7)	12	33	24 (72.7)	9	28	23 (82.1)	5	$\chi^2=1.928, P=0.381$
	<i>Pseudomonas</i> spp.	2	2 (100)	0	4	4 (100)	0	1	1 (100)	0	—
	<i>X. maltophilia</i>	3	2 (66.7)	1	3	2 (66.7)	1	4	3 (75.0)	1	$\chi^2=0.078, P=0.961$
	<i>Acinetobacter</i> spp.	8	8 (100)	0	4	2 (50.0)	2	6	5 (83.3)	1	$\chi^2=4.800, P=0.091$
	<i>Alcaligenes</i> spp.	5	5 (100)	0	4	4 (100)	0	5	5 (100)	0	—
	<i>Flasobacterium</i> spp.	3	1 (33.3)	2	5	3 (60.0)	2	5	3 (60.0)	2	$\chi^2=0.660, P=0.719$
	NFGNR	2	2 (100)	0	4	4 (100)	0	3	2 (66.7)	1	$\chi^2=2.250, P=0.325$
	Others	2	2 (100)	0	1	1 (100)	0	1	1 (100)	0	—
sub-total		134	115 (85.8)	19	141	123 (87.2)	18	137	123 (89.8)	14	$\chi^2=1.009, P=0.604$
Total		223	194 (87.0)	29	218	192 (88.1)	26	229	192 (83.8)	37	$\chi^2=1.836, P=0.399$
GPB other than enterococcus group		36	31 (86.1)	5	31	31 (100)	0	36	34 (94.4)	2	$\chi^2=5.207, P=0.074$
enterococcus group		53	48 (90.6)	5	46	38 (82.6)	8	56	35 (62.5)	21	$\chi^2=13.314, P=0.001$
<i>E. faecalis</i> ($\chi^2=11.977, P=0.003$)		CPR 1g		CPR 2g		CAZ 2g		CPR 1g		CPR 2g	
		$\chi^2=11.606$ P=0.001		$\chi^2=2.666$ P=0.103		$\chi^2=11.804$ P=0.001		$\chi^2=5.019$ P=0.025		$\chi^2=5.749$ P=0.017	
<i>E. faecium</i> ($\chi^2=6.039, P=0.049$)		CPR 1g		CPR 2g		CAZ 2g		CPR 1g		CPR 2g	
		$\chi^2=3.616$ P=0.057		$\chi^2=5.529$ P=0.019		$\chi^2=11.804$ P=0.001		$\chi^2=5.019$ P=0.025		$\chi^2=5.749$ P=0.017	
enterococcus group ($\chi^2=13.314, P=0.001$)		CPR 1g		CPR 2g		CAZ 2g		CPR 1g		CPR 2g	
		$\chi^2=11.804$ P=0.001		$\chi^2=5.019$ P=0.025		$\chi^2=11.804$ P=0.001		$\chi^2=5.019$ P=0.025		$\chi^2=5.749$ P=0.017	
GPB ($\chi^2=8.898, P=0.012$)		CPR 1g		CPR 2g		CAZ 2g		CPR 1g		CPR 2g	
		$\chi^2=11.606$ P=0.001		$\chi^2=2.666$ P=0.103		$\chi^2=11.804$ P=0.001		$\chi^2=5.019$ P=0.025		$\chi^2=5.749$ P=0.017	

Table 12. Bacteriological response and β -lactamase activity of isolates

β -lactamase Activity	CPR 1g (%)	CPR 2g (%)	CAZ 2g (%)	Statistical analysis
High ^{a)}	55/69 (79.7)	58/66 (87.9)	60/70 (85.7)	$\chi^2=1.850$ P=0.396
Low ^{a)}	27/31 (87.1)	34/42 (81.0)	30/33 (90.9)	$\chi^2=1.564$ P=0.457
None ^{a)}	106/117 (90.6)	94/104 (90.4)	96/117 (82.1)	$\chi^2=5.018$ P=0.081
Statistical analysis	$\chi^2=4.451$ P=0.108	$\chi^2=2.476$ P=0.290	$\chi^2=1.653$ P=0.438	

a): β -lactamase activity was measured with nitrocefin and acidometry disks. Isolates that showed positive on both disks were assigned to high β -lactamase activity (high), isolates that showed positive on either disk were assigned to low β -lactamase activity (low), and isolates that were negative on both disks were assigned non-activity (none).

総投与症例のうち随伴症状検討症例数は 1g 群179例, 2g 群174例, CAZ 群173例であった。随伴症状は Table 15 に示したように, 1g 群4例 (2.2%),

2g 群1例 (0.6%), CAZ 群5例 (2.9%) にみられ, 発現率について3群間に有意差は認められなかった。また, そのほとんどがアレルギー性および消化器

Table 13. Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	Treatment group	Range of MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				sub-total	Not done	Total
		≤ 0.39	0.78 ~6.25	12.5 ~50	≥ 100			
GPB sub-total	CPR 1g	10/12(83.3%)	21/23(91.3%)	37/39(94.9%)	8/12(66.7%)	76/86	3/3	79/89
	CPR 2g	9/9 (100%)	18/18(100%)	26/31(83.9%)	14/17(82.4%)	67/75	2/2	69/77
	CAZ 2g	—	11/12(91.7%)	19/21(90.5%)	37/56(66.1%)	67/89	2/3	69/92
GNB sub-total	CPR 1g	50/51(98.0%)	32/36(88.9%)	18/23(78.3%)	12/21(57.1%)	112/131	3/3	115/134
	CPR 2g	55/55(100%)	40/47(85.1%)	13/18(72.2%)	11/17(64.7%)	119/137	4/4	123/141
	CAZ 2g	58/59(98.3%)	42/46(91.3%)	10/13(76.9%)	9/13(69.2%)	119/131	4/6	123/137
Total	CPR 1g	60/63(95.2%)	53/59(89.8%)	55/62(88.7%)	20/33(60.6%)	188/217	6/6	194/223
	CPR 2g	64/64(100%)	58/65(89.2%)	39/49(79.6%)	25/34(73.5%)	186/212	6/6	192/218
	CAZ 2g	58/59(98.3%)	53/58(91.4%)	29/34(85.3%)	46/69(66.7%)	186/220	6/9	192/229

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

Table 14. Strains appearing after treatment

Isolates		CPR 1g	CPR 2g	CAZ 2g
G P C	<i>S. aureus</i>	0	0	2 (3.2)
	<i>S. epidermidis</i>	2 (3.8)	0	2 (3.2)
	CNS	3 (5.7)	1 (1.3)	3 (4.8)
	<i>E. faecalis</i>	1 (1.9)	1 (1.3)	4 (6.3)
	<i>E. faecium</i>	8 (15.1)	19 (23.8)	16 (25.4)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (1.9)	0	3 (4.8)
	sub-total	15 (28.3)	21 (26.3)	30 (47.6)
G N B	<i>Citrobacter</i> spp.	0	0	2 (3.2)
	<i>S. marcescens</i>	0	2 (2.5)	1 (1.6)
	<i>P. aeruginosa</i>	1 (1.9)	5 (6.3)	6 (9.5)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	3 (5.7)	4 (5.0)	1 (1.6)
	<i>X. maltophilia</i>	3 (5.7)	6 (7.5)	1 (1.6)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	0	2 (2.5)	0
	<i>Alcaligenes</i> spp.	6 (11.3)	8 (10.0)	1 (1.6)
	<i>Flavobacterium</i> spp.	5 (9.4)	4 (5.0)	5 (7.9)
	NFGNR	1 (1.9)	3 (3.8)	1 (1.6)
	sub-total	19 (35.8)	34 (42.5)	18 (28.6)
Fungi		19 (35.8)	25 (31.3)	15 (23.8)
Total		53(100)	80(100)	63(100)
Patients with strains appearing after treatment		29/141 (20.6%)	43/136 (31.6%)	40/140 (28.6%)
Statistical analysis		$\chi^2=4.618$ P =0.099		

GPB: Gram-positive bacteria GNB: Gram-negative bacteria

CNS: coagulase-negative Staphylococcus NFGNR: glucose non-fermenting Gram-negative rods

Table 15. Adverse reaction

Treatment group	Sex	Age	Type of adverse reaction	Appearing date	Administration	Severity of symptoms	Relation to the treatment	Incidence (%)	Statistical analysis
CPR 1g	M	65	Anuria	1st day	Discontinued	3+	Possible	4/179 (2.2)	$\chi^2 = 2.656$ P = 0.265
	M	27	Drug eruption	2nd day	Discontinued	2+	Definite		
	M	66	Vomiting	1st day	Discontinued	3+	Probable		
	F	79	Diarrhea	3rd day	Continued	2+	Probable		
CPR 2g	F	57	Itching	1st day	Continued	+	Definite	1/174 (0.6)	
CAZ 2g	F	79	Eruption	1st day	Discontinued	3+	Definite	5/173 (2.9)	
	F	56	Nausea	1st day	Discontinued	3+	Definite		
			Vomiting	2nd day		3+	Definite		
			Urticaria	2nd day		3+	Definite		
			Anorexia	2nd day		3+	Definite		
	M	71	Itching	1st day	Discontinued	2+	Definite		
			Eruption	1st day		2+	Definite		
	F	76	Eruption	3rd day	Discontinued	3+	Probable		
	M	66	Cold sweat	1st day	Discontinued	2+	Definite		
			General fatigue	1st day		+	Definite		

Table 16. Cases with deterioration in laboratory test results

Items	CPR 1g	CPR 2g	CAZ 2g
RBC	1	2	1
Hb	1	2	1
Ht	1	3	1
WBC(decreased)		2	
WBC(increased)	1	1	
Eosinophile	4	2	4
Stab neutrophile	1		
Lymphocyte			1
Monocyte	1		1
PLT		1	
GOT	4	8	8
GPT	9	10	7
Al-p	4	4	1
γ -GTP	3	2	2
LAP	3	2	
Total Bilirubin	1	1	
Direct Bilirubin			1
Creatinine	2	2	
BUN	1	3	
Urinary Protein		1	
Urinary RBC		1	
Urinary Cast			1
Direct Coomb's test	1		
Total	38	47	29
Total No. of patients evaluated	176	174	167
No. of patients with abnormal laboratory test results	19(10.8%)	21(12.1%)	17(10.2%)
Statistical analysis	$\chi^2=0.324$ $P=0.850$		

*: follow-up data, Eosino: eosinophile, Mono: monocyte, Stab: stab neutrophile, Lymp: lymphocyte D-Bil: direct bilirubin, T-Bil: total bilirubin, U-protein: urinary protein U-RBC: urinary RBC, U-Casts: urinary cast

系の症状であり、投与を継続された2例を含めすべての症例において投与中止後すみやかに消失し、重篤なものはない。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の異常は Table 16 に示したように、1g 群19例 (10.8%)、2g 群21例 (12.1%)、CAZ 群17例 (10.2%) にみられ、発現率について3群間に有意差は認められなかった。3群いずれもトランスアミナーゼおよび好酸球の異常が主体であり、ほとんどが軽度で一過性であった。

以上の検討に加え、さらに薬剤との因果関係が否定できない随伴症状および臨床検査値の異常を認めた症例を副作用症例、それ以外を副作用非発現症例とし、副作用非発現症例の頻度 (副作用非発現率) について

CPR と CAZ の同等性検定を行った。Table 17 に示したように、各群の副作用非発現率は1g 群87.7% (157/179)、2g 群87.4% (152/174)、CAZ 群87.3% (151/173) であり、1g 群、2g 群ともに CAZ 群と同等の安全性であった。

7. 有用性

有効性と安全性等を勘案して主治医が判定した有用性の検討は1g 群143例、2g 群136例、CAZ 群144例について行われた。Fig. 4 に示したように有用性の分布において3群間に有意差は認められなかった。

考 察

近年、グラム陰性桿菌に対して抗菌力が増強し、抗菌スペクトルが拡大されたいわゆる第三世代セフェム系抗生物質が次々と開発されてきた。しかし、その一方でグラム陽性菌および弱毒グラム陰性桿菌の分離頻度が上昇し、また β -lactamase 産生耐性菌株も増加してきている。この様な状況下においてグラム陽性菌から陰性菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa* を含む) にまで幅広い抗菌スペクトルと抗菌力を有し、各種 β -lactamase に対してきわめて安定である本剤は、複雑性尿路感染症の治療に効果が期待できる薬剤と考えられる。今回われわれは本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性を検討するために、現在尿路感染症の治療に広く使用され、その有効性および安全性の評価が確立されている CAZ を対照薬として比較試験を実施した。

1. 抗菌力について

投与薬剤群に関係なく投与前分離菌のうち MIC が測定された649株に対する CPR と CAZ の MIC を比較すると CPR は CAZ より有意に優れた抗菌力を示した。今回、分離頻度が高く、複雑性尿路感染症の主な起炎菌である5菌種 (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*) に対する MIC 分布を Table 18 に示したが、MIC₈₀ で比較すると *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* に対しては CPR は CAZ より4~8倍以上低値であり、*S. marcescens* に対しては CPR は CAZ と同程度、*P. aeruginosa* に対して CPR は CAZ より4倍高値であった。一方、上記の結果は第38回化学療法学会総会³⁾において報告された泌尿器科領域の分離菌の種類・頻度および泌尿器科領域で主要となる菌種の CPR と CAZ に対する感受性とはほぼ同様であり、本試験における分離菌の菌種および CPR と CAZ に対する感受性は標準的なものであると考えられた。

β -lactamase 高産生株および低産生株に対する

Table 17. Equivalence of safety

CPR 1g vs. CAZ 2g

Treatment group	No. of cases	Side effect		Safety rate (%)	Statistical analysis* (90% conf. int. **)
		-	+		
CPR 1g	179	157	22	87.7	$\chi^2 = 10.352$ P = 0.0006 (-5.4~6.2%)
CAZ 2g	173	151	22	87.3	

CPR 2g vs. CAZ 2g

Treatment group	No. of cases	Side effect		Safety rate (%)	Statistical analysis* (90% conf. int. **)
		-	+		
CPR 2g	174	152	22	87.4	$\chi^2 = 9.253$ P = 0.0012 (-5.8~5.9%)
CAZ 2g	173	151	22	87.3	

*: Dunnett-Gent method $\Delta=10\%$, **: 90% confidence interval

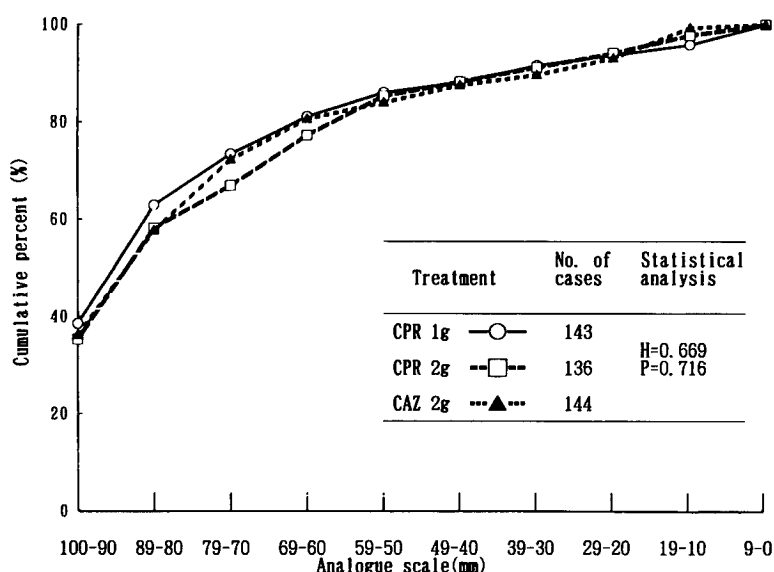


Fig. 4. Clinical value by doctors in charge

CPR と CAZ の MIC 分布をみると, CPR は MIC₅₀ で CAZ より低値であり, 特に高産生株に対し CPR は CAZ に比し有意に優れ, 本剤が β -lactamase に対し安定であることが示唆された。また, 非産生株についても CPR は CAZ に比し有意に優れていたが, これは非産生株の大部分が Enterococcus 群であり, 本菌種に対する薬剤の MIC の差が非産生株について反映されたものと考えられた。以上の結果より CPR は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, その抗菌活性は β -lactamase には影響を受けず, 複雑性尿路感染症に有用性の高い薬剤である

ことが示唆された。

2. 臨床効果について

今回得られた総合臨床効果の有効率における同等性検定では CPR は CAZ と同等もしくはそれ以上の成績であった。また疾患病態群別, 単独菌・複数菌感染別あるいはカテーテル留置有無別いずれも有意な差は認められず, CPR は CAZ と同様の効果を有すると考えられた。細菌学的効果は, 1g 群87.0%, 2g 群88.1%, CAZ 群83.8%といずれも高い菌消失率が得られた。つぎに, グラム陽性菌についてみると CPR は CAZ に比し有意に優れていた。一方, グラム陰

Table 18. Sensitivity distribution to CPR and CAZ by isolates

Isolates	Drug	MIC (μg/ml)																Total	MIC ₅₀	MIC ₉₀
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400			
<i>S. aureus</i>	CPR			1	1	4	6	4	2	2		1	4	6				31	1.56	50
	CAZ								2	7	5	3	3	3	1	5	2	31	25	400
<i>E. faecalis</i>	CPR						1	1	3	8	47	34	18	4	2	1	3	122	25	50
	CAZ									1		1	1		2	14	103	122	>400	>400
<i>E. coli</i>	CPR	37	33	9	2		1											82	0.05	0.05
	CAZ	4	8	40	19	4	3	3		1								82	0.10	0.20
<i>S. marcescens</i>	CPR	1	5	2	3	2	4	1	5	8	2	2			1		1	37	3.13	6.25
	CAZ			5	3	4	5	1	9	4	3	1			1	1		37	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	CPR					1	1	2	21	15	17	9	5	15	6	2		94	12.5	100
	CAZ					6	5	29	19	7	6	7	9	4	1		1	94	3.13	25

性菌においては、CPR は CAZ と同程度の高い菌消失率を示し、有意差は認められなかった。菌種別では前述した主要5菌種についてみると *S. aureus*, *E. coli* に対しては CPR および CAZ いずれも高い菌消失率を示し、その抗菌力が臨床にも反映されたものと考えられた。Enterococcus 群に対して CPR の菌消失率は高く、本剤の有効性が示唆された。*S. marcescens* に対する菌消失率は 1g 群78.6%、2g 群80.0%、CAZ 群55.6%で3群間に有意差は認めなかったが、CPR の消失率は CAZ を上回った。*P. aeruginosa* の菌消失率は 1g 群66.7%、2g 群72.7%、CAZ 群82.1%であったが、3群間に有意差は認められなかった。なお、表には示さなかったが、3群共通して、分離された *S. marcescens* および *P. aeruginosa* のなかで MIC 値が 6.25 μg/ml 以下にも係わらず消失しえなかった菌株がやや認められたが、CPR のこれら2菌種に対する細菌学的効果は充分評価に値する成績であると考えられた。また、CPR の臨床成績についても第38回化学療法学会総会³⁾において報告された複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果(有効率76.7%)および細菌学的効果(グラム陽性菌84.8%、グラム陰性菌86.3%)と同程度であり、今回の結果は妥当な成績であると考えられた。近年 *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症が増加傾向にあることを考えると、本剤はグラム陰性菌からグラム陽性菌にまでバランスのとれた有効性の高い薬剤であることが示唆された。

3. 安全性について

随伴症状発現率は 1g 群 2.2%、2g 群0.6%、CAZ 群2.9%、他のセフェム系薬剤と同程度の発現率であ

り、CAZ との比較においても有意な差は認められなかった。また臨床検査値異常についても 1g 群は10.8%、2g 群は12.1%、CAZ 群は10.2%と発現率に有意な差は認められず、その主な項目はトランスアミナーゼおよび好酸球の上昇であったが、いずれも一過性の軽度なものであった。さらに、副作用非発現率による CAZ との同等性検定でも、CPR は CAZ と同等の成績が得られ、CPR は CAZ と同様に安全性の高い薬剤であると考えられた。

4. 有用性について

主治医による有用性は判定の結果、3群間に有意差は認められなかった。

これらのことより CPR は複雑性尿路感染症に対して、その有効性および安全性は CAZ と同等、同等もしくはそれ以上であり、有用性の高い薬剤であると考えられた。

結 語

新しく開発されたセフェム系抗生物質 cefpirome (CPR) の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で ceftazidime (CAZ) を対照とした無作為割付けによる多施設共同群間比較試験を行った。CPR は1回 0.5g または 1.0g を、CAZ は1回 1.0g を1日2回、点滴静注により5日間連続投与し、臨床効果については UTI 薬効評価基準により評価した。

1) 総投与症例530例中効果判定が可能であった症例は CPR 1日1g 投与群(1g 群)141例、CPR 1日2g 投与群(2g 群)136例、CAZ 1日2g 投与群(CAZ 群)140例であり、3群間の背景因子には

有意な偏りは認められなかった。

2) 総合臨床効果の有効率は, 1g 群80.1%, 2g 群76.5%, CAZ 群71.4%と3群間に有意差は認められなかった。そこで, 同索性検定 (Dunnett-Gent 法, $\alpha=10\%$) を行ったところ, 1g 群, 2g 群ともに CAZ 群と同等もしくはそれ以上の成績であった (1g 群 $P=0.0001$, 2g 群 $P=0.0020$)。UTI 疾患病態群別の比較でも3群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果は, 全体で 1g 群87.0%, 2g 群88.1%, CAZ 群83.8%の菌消失率で3群間に有意差は認められなかった。グラム陽性菌では 1g 群88.8%, 2g 群89.6%, CAZ 群75.0%の菌消失率で 1g 群 ($P=0.017$), 2g 群 ($P=0.015$) は CAZ 群に比し, それぞれ有意に優れていた。一方, グラム陰性菌では3群間に有意差は認められなかった。菌種別では Enterococcus 群に対し CPR は CAZ に比し有意に優れていた。その他の菌種においては3群間に有意差は認められなかった。また β -lactamase 産生能に影響を受けず3群とも優れた消失率で, 有意な差は認められなかった。

4) 随伴症状は 1g 群4例, 2g 群1例, CAZ 群5例に, 臨床検査値異常は 1g 群19例, 2g 群21例, CAZ 群17例にみられたが, いずれも3群間の発現率に有意差は認められなかった。

5) 有用性においても3群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より CPR は複雑性尿路感染症に対して CAZ と同様に有用性の高い薬剤であると考えられた。

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。

札幌医科大学泌尿器科: 吉岡 琢
旭川赤十字病院泌尿器科: 三宅 正文
砂川市立病院泌尿器科: 高塚 慶次
市立酒田病院泌尿器科: 水戸部勝幸, 斉藤 雅昭
秋田大学泌尿器科: 西沢 理
市立秋田総合病院泌尿器科: 佐々木秀平
厚生連秋田組合総合病院泌尿器科: 木津 典久
秋田労災病院泌尿器科: 福田 孝
仙北組合総合病院泌尿器科: 市川 晋一
平鹿総合病院泌尿器科: 松崎 章
山形県立中央病院泌尿器科: 加藤 弘彰
長井市立総合病院泌尿器科: 松下鈴三郎
水戸協同病院泌尿器科: 大矢 晃
東北大学泌尿器科: 加藤慎之介, 吉川 和行
東北労災病院泌尿器科: 中野 修道
仙台赤十字病院泌尿器科: 小野久仁夫

福島労災病院泌尿器科: 黒須 清一, 千葉 隆一
東京大学泌尿器科: 朝藤 裕之
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, 土井 直人
東京共済病院泌尿器科: 斉藤 功
同愛記念病院泌尿器科: 阿村 毅, 金子 裕憲
日赤医療センター泌尿器科: 小島 弘敬
武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博, 原 慎
埼玉中央病院泌尿器科: 石井 泰憲
順天堂大学泌尿器科: 磯部 英行, 北川 龍一
筑波大学泌尿器科: 石川 博道, 小磯 謙吉
信州大学泌尿器科: 山口 建二, 小川 秋實
山梨医科大学泌尿器科: 多胡紀一郎, 上野 精
浜松医科大学泌尿器科: 太田 信隆, 河邊 香月
東京慈恵会医科大学泌尿器科: 清田 浩
慈恵会医大附属青戸病院泌尿器科: 細部 高英, 小野寺昭一
慈恵会医大附属柏病院泌尿器科: 後藤 博一, 小寺 重行
国立大蔵病院泌尿器科: 三谷比呂志, 斉藤 賢一
国家公務員等共済組合連合会立川病院泌尿器科: 長久保一郎
白木 良一
日野市立総合病院泌尿器科: 青木 清一
新村病院泌尿器科: 玉井 秀亀, 新村 研二
藤田学園保健衛生大学泌尿器科: 日比 秀夫, 米津 昌宏,
堀場 優樹, 高梨 勝男, 篠田 正幸
愛知県済生会病院泌尿器科: 浅野 晴好, 石川 清仁
静岡赤十字病院泌尿器科: 置塩 則彦, 柳岡 正範
岐阜大学泌尿器科: 兼松 稔, 篠田 育男
岐阜市民病院泌尿器科: 土井 達朗, 小口 健一
高山赤十字病院泌尿器科: 高橋 義人
県立下呂温泉病院泌尿器科: 伊藤 康久
福井医科大学泌尿器科: 鈴木 裕志
市立長浜病院泌尿器科: 村中 幸二
神戸大学泌尿器科: 今井 敏夫
市立西脇病院泌尿器科: 片岡 頌雄
兵庫県立加古川病院泌尿器科: 大島 秀夫
姫路赤十字病院泌尿器科: 富岡 収, 藤井 明
甲南病院泌尿器科: 小田 芳経
兵庫県立成人病センター泌尿器科: 藤井 昭男, 中村 一郎
森下 真一, 樋口 彰宏
河内総合病院泌尿器科: 中西 建夫
医誠会富士原病院泌尿器科: 川端 岳
岡山大学泌尿器科: 山田 大介
岡山赤十字病院泌尿器科: 近藤 捷
岡山市立市民病院泌尿器科: 難波 克一
津山中央病院泌尿器科: 赤枝 輝明
市立玉野市民病院泌尿器科: 片山 泰弘
赤穂中央病院泌尿器科: 水野 全裕
社会保険広島市民病院泌尿器科: 三枝 道尚, 城仙泰一郎
広島大学泌尿器科: 植木 哲裕, 安川 明廣, 碓井 亜

松山赤十字病院泌尿器科：川下 英二，白石 恒雄

尾道総合病院泌尿器科：小深田義勝，児玉 光人

徳島大学泌尿器科：上間 健造

高松赤十字病院泌尿器科：今川 章夫

九州大学泌尿器科：田中 正利，尾形 信雄

広島赤十字病院泌尿器科：宮崎 徳義，平田 弘

国立福岡中央病院泌尿器科：森田一喜朗，平田 耕造

浜の町病院泌尿器科：相戸 賢二

三信会原病院泌尿器科：上野陽一郎，鷺山 和幸

宮崎医科大学泌尿器科：永田 豊春，大藤 哲郎，長田 幸夫

県立宮崎病院泌尿器科：蓑田 優

久留米大学泌尿器科：植田 省吾

鹿児島大学泌尿器科：川原 元司，後藤 俊弘

佐賀県立病院好生館泌尿器科：永田 進一，萱島 恒善

国立都城病院泌尿器科：島田 剛，北川 敏博

今給黎病院泌尿器科：川島 尚志

県立大島病院泌尿器科：八木 静男，山内 大司

串間市国民健康保健病院泌尿器科：今村 章，永山 一浩

文 献

- 1) Arai S, Kobayashi S, Hayashi S, et al. : In vitro antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Jpn J Antibio* **40**: 969-981, 1987
- 2) Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, et al. : β -lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* **30**: 713-718, 1986
- 3) 第38回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅡ. HR810 (Cefpirome, CPR), 長崎, 1990
- 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) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定方法再改訂について. *Chemotherapy* **29**: 76-79, 1981
- 6) 高橋綾子 : β -ラクタマーゼの検査法. 検査と技術 **17** (増刊号) : 901-905, 1989

(Received on November 8, 1990)

(Accepted on December 27, 1990)

(迅速掲載)