

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

東海大学医学部泌尿器科学教室（主任：河村信夫教授）

河村 信夫・大越 正秋・岡田 敬司

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

砂川市立病院泌尿器科

宮 本 慎 一

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：新島端夫教授）

新 島 端 夫・岸 洋 一

三井記念病院泌尿器科

西 村 洋 司

東京共済病院泌尿器科

斉 藤 功

都職青山病院泌尿器科

弓 削 順 二

亀田総合病院泌尿器科

塚 田 修

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・小野寺昭一・清田 浩

虎の門病院泌尿器科

斎 藤 豊 一

東京厚生年金病院泌尿器科

三 橋 慎 一

国立東京第二病院泌尿器科

木 村 哲

平塚市民病院泌尿器科

鈴 木 恵 三

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

西浦 常雄・河田 幸道・長谷川義和

岐阜市民病院泌尿器科

波 多 野 紘 一

大垣市民病院泌尿器科

磯 貝 和 俊

トヨタ病院泌尿器科

堀 江 正 宣

長浜赤十字病院泌尿器科

鄭 漢 彬

彦根市立病院泌尿器科

嶋 津 良 一

名古屋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

立川共済病院泌尿器科

長 久 保 一 朗

静岡赤十字病院泌尿器科

置 塩 則 彦

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

大川 光央・久住 治男・平野 章治

厚生連高岡病院泌尿器科

美 川 郁 夫

福井赤十字病院泌尿器科

南 後 千 秋

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

石神 襄次・守殿 貞夫・荒川 創一

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛己教授）

畑地 康助・中野 博・仁平 寛己

広島総合病院泌尿器科

藤 井 元 広

国立呉病院泌尿器科

平 山 多 秋

尾道総合病院泌尿器科

林 睦 雄

中国労災病院泌尿器科

米 田 健 二

双三中央病院泌尿器科

室 本 哲 男

国立福山病院泌尿器科

松 木 暁

島根県立中央病院泌尿器科

相 模 浩 二

松山赤十字病院泌尿器科

白 石 恒 雄

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

赤 沢 信 幸・大 森 弘 之

岡山市民病院泌尿器科

難 波 克 一

岡山赤十字病院泌尿器科

近 藤 淳

津山中央病院泌尿器科

赤 枝 輝 明

徳島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒川一男教授)

黒川 一男・藤村 宣夫・湯浅 健司

小倉 邦博・淡河 洋一

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 江藤耕作教授)

植 田 省 吾・江 藤 耕 作

大牟田市立病院泌尿器科

宮 原 茂

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 岡元健一郎教授)

岡元健一郎・大井 好忠・川畠 尚志

国立都城病院泌尿器科

小 畠 道 夫・島 田 剛

国立指宿病院泌尿器科

白 浜 勉

県立大島病院泌尿器科

陳 英 輝

コントローラー

東京大学医学部保健管理学教室

田 中 恒 男

細菌学の検討

東京総合臨床検査センター

出 口 浩 一

DOUBLE-BLIND COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF CEFPIRAMIDE (SM-1652) AND CEF SULODIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS DUE TO *P. AERUGINOSA*

Nobuo KAWAMURA, Masaaki OHKOSHI
and Keishi OKADA

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

Yoshiaki KUMAMOTO

*From the Department of Urology,
Sapporo Medical College*

Shinichi MIYAMOTO

*From the Department of Urology,
Sunagawa City Hospital*

Tadao NIJIMA and Yoichi KISHI

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

Yoji NISHIMURA

*From the Department of Urology,
Mitsui Memorial Hospital*

Isao SAITO

*From the Department of Urology,
Tokyo Kyosai Hospital*

Junji YUGE

*From the Department of Urology,
Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital*

Osamu TSUKADA

*From the Department of Urology,
Kameda General Hospital*

Toyohei MACHIDA, Shoichi ONODERA
and Hiroshi KRYOTA

*From the Department of Urology,
The Jikei University, School of Medicine*

Toyokazu SAITO

From the Department of Urology, Toranomon Hospital

Shinichi MITSUHASHI

*From the Department of Urology,
Tokyo Kosei Nenkin Hospital*

Satoru KIMURA

*From the Department of Urology,
National Tokyo Second Hospital*

Keizo SUZUKI

*From the Department of Urology,
Hiratsuka Municipal Hospital*

Tsuneo NISHIURA, Yukimichi KAWADA

and Yoshikazu HASEGAWA
*From the Department of Urology,
Gifu University, School of Medicine*

Koichi HATANO

*From the Department of Urology,
Gifu Municipal Hospital*

Kazutoshi ISOGAI

*From the Department of Urology,
Ohgaki Municipal Hospital*

Masanobu HORIE

From the Department of Urology, Toyota Hospital

Kanri TEI

*From the Department of Urology,
Nagahama Red Cross Hospital*

Ryoichi SHIMAZU

*From the Department of Urology,
Hikone Municipal Hospital*

Yorio NAIDE

*From the Department of Urology,
Fujita Gakuen University, School of Medicine*

Ichiro NAGAKUBO

*From the Department of Urology,
Tachikawa Kyosai Hospital*

Norihiko OKISHIO

*From the Department of Urology,
Shizuoka Red Cross Hospital*

Mitsuo OHKAWA, Haruo HISAZUMI

and Shoji HIRANO
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kanazawa University*

Ikuo MIKAWA

*From the Department of Urology,
Koseiren Takaoka General Hospital*

Chiaki NANGO

*From the Department of Urology,
Fukui Red Cross Hospital*

Joji ISHIGAMI, Sadao KAMIDONO

and Soichi ARAKAWA
*From the Department of Urology,
Kobe University, School of Medicine*

Kosuke HATACHI, Hiroshi NAKANO

and Hiromi NIHIRA
*From the Department of Urology,
Hiroshima University, School of Medicine*

Motohiro FUJII

*From the Department of Urology,
Hiroshima General Hospital*

Taaki HIRAYAMA

*From the Department of Urology,
Kure National Hospital*

Mutsuo HAYASHI

*From the Department of Urology,
Onomichi General Hospital*

Kenji YONEDA

*From the Department of Urology,
Chugoku Rosai Hospital*

Tetsuo MUROMOTO

*From the Department of Urology,
Futami Central Hospital*

Akira MATSUKI

*From the Department of Urology,
Fukuyama National Hospital*

Koji SAGAMI

*From the Department of Urology,
Shimane Prefectural Central Hospital*

Tsuneo SHIRAISHI

*From the Department of Urology,
Matsuyama Red Cross Hospital*

Nobuyuki AKAZAWA and Hiroyuki OHMORI

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

Katsuichi NANBA

*From the Department of Urology,
Okayama City Hospital*

Atsushi KONDO

*From the Department of Urology,
Okayama Red Cross Hospital*

Teruaki AKAEDA

*From the Department of Urology,
Tsuyama Central Hospital*

Kazuo KUROKAWA, Nobuo FUJIMURA,

Kenji YUASA, Kunihiko OGURA
and Yoichi AGA

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

Shogo UEDA and Kosaku ETO

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

Shigeru MIYAHARA

*From the Department of Urology,
Ohmuta City Hospital*

Kenichiro OKAMOTO, Yoshitada OHI
and Takashi KAWABATA

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

Michio OBATA and Takeshi SHIMADA

*From the Department of Urology,
National Miyakonojo Hospital*

Tsutomu SHIRAHAMA

*From the Department of Urology,
National Ibusuki Hospital*

Chan Ying FAI

*From the Department of Urology,
Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital*

Tsunco TANAKA

*From the Department of Health Administration,
School of Health Sciences
Faculty of Medicine, University of Tokyo*

Koichi DEGUCHI

From the Tokyo Clinical Research Center

The therapeutic efficacy and safety of Cefpiramide (CPM, SM-1652) at a 2 g/day dose were objectively compared with those of Cefsulodin (CFS) at a 2 g/day dose in patients with chronic complicated urinary tract infections (UTI) by *P. aeruginosa* in a double-blind study at 46 institutions in Japan.

The results are as follows:

The therapeutic efficacy was analyzed in 254 patients (136 cases administered CPM and 118 cases administered CFS) after excluding 20 cases as drop-out. Among 254 cases, the number of patients with infection of *P. aeruginosa* was 190 cases (100 cases administered CPM and 90 cases administered CFS), while that with infection of organisms other than *P. aeruginosa* was 64 cases (36 cases administered CPM and 28 cases administered CFS).

By the administration of a 2 g/day dose for 5 days, the overall clinical effective rate of CPM was significantly higher than that of CFS in total patients.

When the patients were classified into 2 groups with respect to causative organisms (*P. aeruginosa* and others), the clinical effective rate of CPM in patients with infections of *P. aeruginosa* was significantly higher than that of CFS, while the clinical effective rate of CPM in patients with infection of other organisms than *P. aeruginosa* was the same as that of CFS.

As to the bacteriological effect on bacteriuria, the eradication rate of CPM was significantly higher than that of CFS not only against all causative organisms but also against *P. aeruginosa*.

The rate of replacement by *S. faecalis* was significantly higher in the CFS-treated group than in the CPM-treated group. The same result was obtained on the rate of replacement by other organisms.

The MIC values of CPM for isolated organisms before drug administration were lower than those of CFS.

The incidence rates of side effects and the abnormal findings of clinical laboratory tests

were the same for the CPM- and CFS-treated groups.

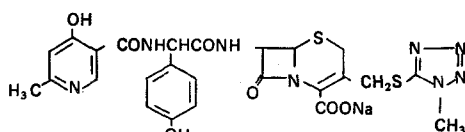
From the results, it was concluded that CPM is a useful drug for the treatment of patients with chronic complicated urinary tract infections caused by *P. aeruginosa*.

Key words: Cefpiramide (CPM, SM-1652), A new cephem antibiotic, Urinary tract infection, *P. aeruginosa* infections, Double-blind comparative study

はじめに

Cefpiramide (SM-1652, 以下 CPM と略記) は、住友化学工業㈱および山之内製薬㈱で開発された半合成セファロsporin 剤であり、Fig. 1 のような化学構造式を有している。

1) Cefpiramide



2) Cefsulodin

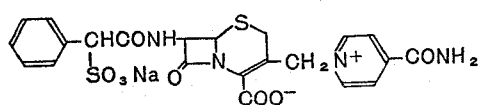


Fig. 1. Chemical structure

CPM はセファロsporin 剤であって、*P. aeruginosa* にもアミノ配糖体とほぼ同等または、それをうまわる強い抗菌力があるという特徴を有している^{1,2)}。本剤は主として静注または、点滴によって用いられる

が、静注の場合の血清中濃度、尿中濃度は Fig. 2 に示すごとくで、尿中排泄率は20～30%であるが、半減期が4～5時間と長いのが特徴といえる^{3,4)}。これに対し Cefsulodin (以下 CFS と略記) の半減期は2.5時間位でやや短く、尿中回収率は24時間で66～84%である⁵⁾。

CPM はグラム陽性および陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有するが、とくに *Pseudomonas* 属に対してはすぐれた抗菌力を有している。これらの点から CPM には *P. aeruginosa* による尿路感染症に対する臨床効果が充分期待できると考えられたので、セフェム系抗生物質の中で *P. aeruginosa* に対する抗菌力をもっとも強いと考えられる CFS を対照薬に選び、1日各2g を投与することとし、二重盲検法により、*P. aeruginosa* 単独感染、または *P. aeruginosa* を含む混合感染による尿路感染症に対する CPM の治療効果と副作用を客観的に評価することにした。

CFS を対照薬として選んだのは

1. 吸収排泄、抗菌活性等から考えて、*P. aeruginosa* 感染症に対する効果がほぼ同等と推定される。
2. 同じセファロsporin 系に属し、投与方法も類似している。

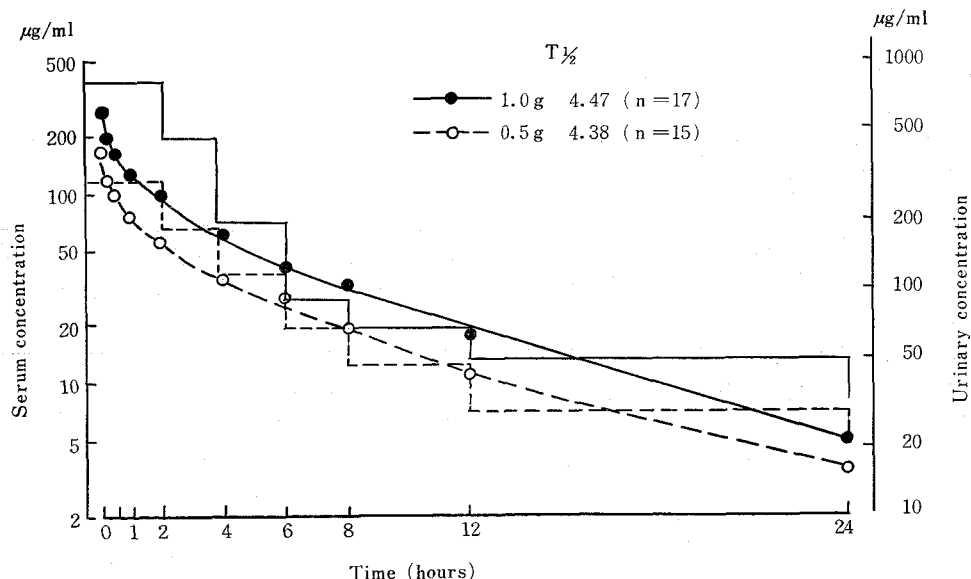


Fig. 2. Serum and urinary concentration of cefpiramide

3. 試験開始の時点で、本邦において広く *P. aeruginosa* 感染症に対して使用されている薬剤である。
などの理由による。

対象と方法

1. 投与方法と検討薬剤

GPM, CFS 両薬剤とも 1g (力価) を朝夕 2 回, 5 日間, 合計 10g を静脈内投与することとした。両薬剤とも同一バイアルに充填し, さらにシュリンク包装して外観上識別不能としてコントローラー (田中恒男) により無作為に割付けられた番号順に 4 例分を 1 組とし, 各施設で投与することにした。なお, 投与前に CPM, CFS 両剤による皮内反応テストをおこない, どちらも陰性である症例のみに投与することとした。割付けられた薬剤の中から, コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について, 本試験の開始前および終了後に含量試験を京都薬科大学微生物学教室に依頼して実施し, いずれも規格に合致していることが確認された。

2. 対象および患者の条件

対象とした症例は表記の全国各地の各泌尿器科施設に 1982 年 2 月～1982 年 10 月までの 9 カ月に入院した, *P. aeruginosa* 単独感染または *P. aeruginosa* を含む混合感染による慢性複雑性尿路感染症患者である。

UTI 薬効評価基準⁶⁻⁹⁾に準拠し, 投与対象患者の年齢は 16 歳以上とし, 薬剤投与開始前の膿尿が 5 コ/hpf 以上, 薬剤投与開始前尿中総菌数が 10^4 コ/ml 以上の症例を対象にした。

これらの患者条件の他にもつぎの各項に該当する症例は除外とした。

- 1) *P. aeruginosa* 以外の菌による感染
 - 2) セフェム系あるいはペニシリン系薬剤に対するアレルギーの既往のある患者
 - 3) CPM ならびに CFS による皮内反応試験で, いずれか 1 つでも陽性に出た患者
 - 4) 本治療開始前に CPM または, CFS が投与された患者
 - 5) きわめて重篤な基礎疾患または合併症を有する患者 (重篤な肝障害または腎障害を有する患者など)
 - 6) 妊婦ならびに授乳中の患者
 - 7) フロセミドなどの利尿剤の投薬を必要とする患者
 - 8) その他薬効判定が困難と考えられる症例
 - 9) 効果判定委員会が除外と認めた症例
- なお, 5 日間の投与期間中であっても

- 1) 副作用のため投与継続ができないとき
- 2) 症状が悪化したとき
- 3) その他主治医が投与中止を必要とみとめたときは, なるべく中止時点で検査事項の評価をおこなって投与を中止してもよいこととした。

3. 臨床効果および副作用の判定

臨床効果および副作用の判定は, UTI 薬効評価基準 (第 2 版および補遺)⁶⁻⁸⁾にしたがっておこなった。すなわち, 投薬開始日を 0 日とし, 0 日目および 5 日目にそれぞれ自覚症状のチェック, 尿沈渣鏡検, 尿細菌培養をおこない, 自覚的副作用については毎日観察した。副作用発生例については投薬中止後も症状が消失するまで観察することとした。尿沈渣の作成, 膿尿の程度の分類と, その変動に対する判定についても UTI 薬効評価基準に従った (Fig. 3)。

1) Efficacy on pyuria

After	##	++	+	±	-
Before	##	++	(10-29 cells/HPF)	(5-9 cells/HPF)	(2-4 cells/HPF) (0-1 cell/HPF)
##			Decreased		
++		Unchanged			Cleared
+					
±					
-					

2) Efficacy on bacteriuria

Infec. org.	Replaced org.	0 ~ <10 ³ CFU/ml	≥10 ³ CFU/ml
0	Eliminated		Replaced
<10 ³ CFU/ml	Decreased		
≥10 ³ CFU/ml	Unchanged		

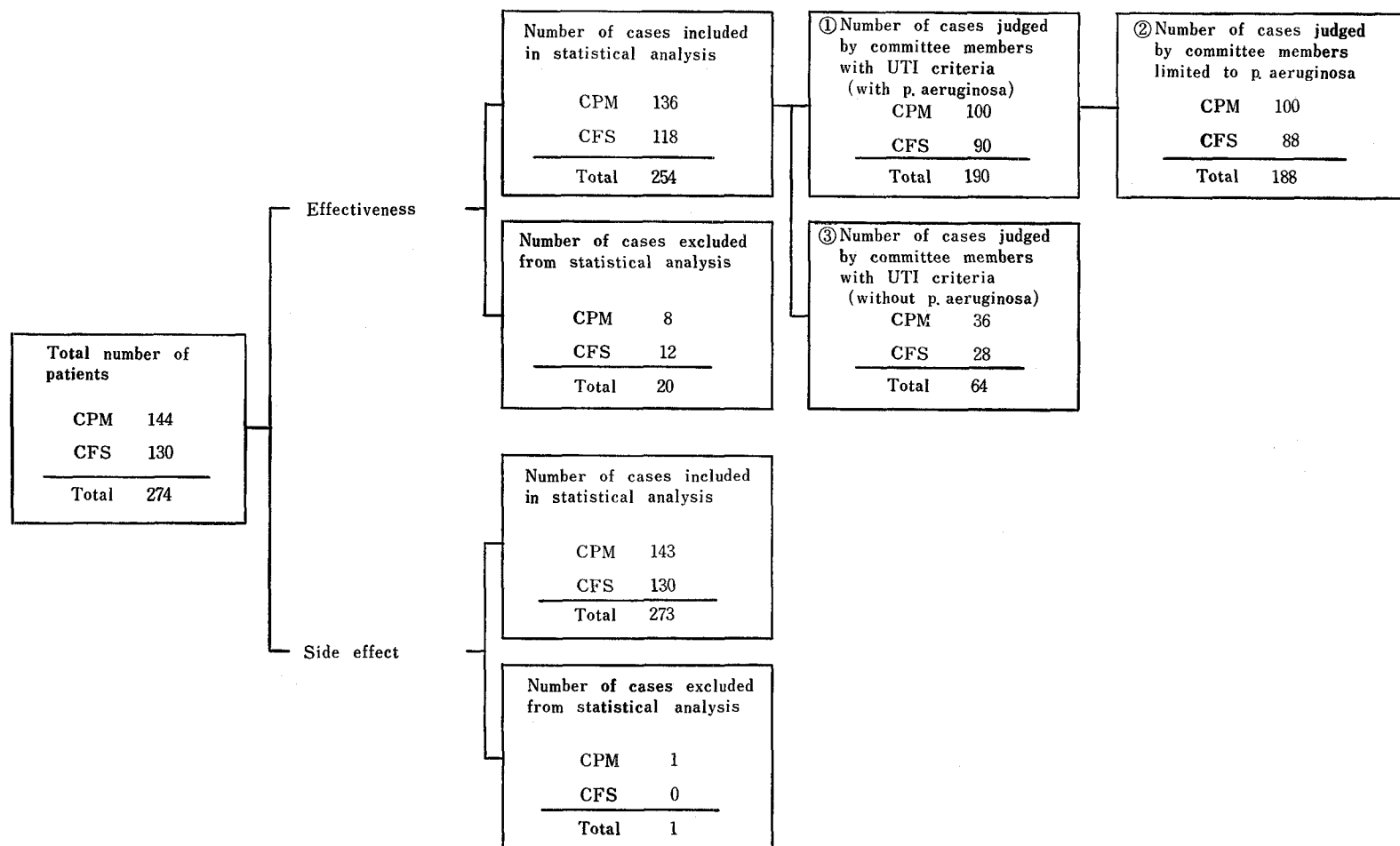
3) Overall clinical efficacy

	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Decreased			
Replaced		Moderate	
Unchanged		Poor (or Failed)	

Fig. 3. Criteria for clinical evaluation

細菌尿については, UTI 薬効評価基準に定めるごとく, 薬剤投与前後とも総菌数を指標として陰性化, 減少, 菌交代, 不変の 4 段階に判定することにしたが, CPM および CFS は *P. aeruginosa* に対する効果が強いことが特徴の薬剤であるので, *P. aeruginosa* のみについても, その推移をみて別途集計することとした。ただしその場合にも, 細菌尿以外の項目の判定は UTI 薬効評価基準に従っておこなった。細菌尿につ

Table 1. Case distribution



いては、おのおのの施設においてウリカルト®（第一化学薬品）を用いた簡易定量法によって、または各施設でおこなわれている通常の定量法によって尿中生菌数の測定をおこなったのち、ウリカルトを東京総合臨床検査センターに送付し、菌種の同定、菌の分別定量、CPM と CFS の *P. aeruginosa* および各尿中分離菌に対する MIC 測定をおこなった。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従って施行した。

副作用らしき症状が発現した症例と、臨床検査値の異常がみとめられた症例については、薬剤によるものと思われるかいなについて主治医の意見を求め、最終的には効果判定委員会において薬剤によるものかいなを判定した。

4. 除外と脱落

除外と脱落および副作用の判定は、キーコード開鍵前に大越正秋を長とし、河村信夫、河田幸道、守殿貞夫、中野博、大井好忠の6名からなる効果判定委員会によっておこない、その結果について開鍵前に各機関に了承を得た。

対象および患者条件の部分に記した除外規定に、さらに次のような例を除外とした。

- 1) 規定通りに投与されなかった症例
 - 2) 副作用のため、投与が中止された症例
 - 3) 薬剤投与開始日および5日目または6日目の尿沈渣鏡検と尿培養のおこなわれなかった症例
 - 4) 薬剤投与開始前の膿尿が5コ/hpf未満の症例
 - 5) 臨床効果に影響があると思われる薬剤が併用された症例
 - 6) その他、効果判定委員会が脱落とみとめた症例
- また、この試験の特例として細菌中に *Candida* ま

たは *YLO* が含まれている混合感染のときは、他の細菌に影響を与えないと考え、無視する。すなわち *Candida* または *YLO* はないものとして扱うことを効果判定委員会でも申し合わせた。

5. 開鍵

検討された全症例について記入事項の確認をおこない、さらに効果判定委員会で作成した統一基準により、除外脱落例をチェックし、臨床効果の判定をおこなったが、一部の症例では臨床症状なども加味して症例毎の判定をおこない、これらの判定に対する主治医の異議のないことを確認し、さらに分離菌の MIC を両薬剤について測定してから、キーコードを開鍵した。

結果と解析

1. 検討症例数

総症例数は274例で、そのうちわけは、CPM 投与群144例、CFS 投与群130例であった (Table 1)。うち1例は薬剤投与開始前の皮内反応施行時に、両薬剤について陽性と判定されたため、副作用の検討からも除外した。この例は CPM 群に属していた。したがって副作用について検討されたのは CPM 群143例、CFS 群130例になった。

さらに薬剤投与開始前の細菌数の不足の9例、*Candida* または *YLO* 単独感染の2例などの除外17例と、副作用による中止、投薬前後の検査欠落による脱落3例の、計20例を臨床効果の解析から除いた。すなわち CPM 群から8例、CFS 群から12例が除かれることになり、CPM 群136例、CFS 群118例の計254症例が検討の対象になった。両群の脱落除外率には有意

Table 2. Reasons for exclusion

Reasons	CPM	CFS	Total
No administration because of intracutaneous reaction (+)	1	0	1
Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	4	5*	9*
Pyuria less than 5 cells/hpf	0	1*	1*
Infection of <i>Candida</i> or <i>YLO</i>	1	1	2
Combined with antibacterial agents	0	3	3
Violation of examination days specified by protocol	1	1	2
Discontinuation due to side effects	0	2	2
No follow up	1	0	1
Total	8	12	20

* Indicated the same case included

差はみとめられない (Table 2).

この254例のうち、*P. aeruginosa* が含まれる感染は、CPM 群100例、CFS 群90例であり、*P. aeruginosa* を含まぬ尿路感染は CPM 群36例、CFS 群28例の計64例が含まれる結果となったが、CFS は *P. aeruginosa* に対しては強い抗菌力を有するが他の細菌に対しては抗菌力が弱いので、この比較試験では *P. aeruginosa* を含まぬ64例については参考として解析をおこなうにとどめることにした。また *P. aeruginosa* を含む、または、*P. aeruginosa* のみによる尿路感染症では、UTI 薬効判定基準の細菌尿に対する判定基準の項目を *P. aeruginosa* のみの消長に読みかえて、その推移を判定することにした。この時、*P. aeruginosa* の分別定量がなされていない2例を除外したため、最終的に抗 *P. aeruginosa* 判定のおこなわれた症例は、CPM 群100例、CFS 群88例であった (Table 1).

2. 症例の背景因子

症例の背景因子として、性別、年齢別、体重別、感染症名別、基礎疾患別、UTI 群別 (疾患病態群別)、カテーテル留置の有無、本試験薬剤投与前の化学療法の有無、投与前の膿尿の程度、体温、頻尿の程度、排尿痛の程度、尿素窒素と血清クレアチニンの異常の有無などの項目について、CPM、CFS 両群間の等質性を検討したが、各因子内で両群間に有意の差はみとめられなかった (Table 3).

薬剤投与前開始前の尿中分離総菌数と *P. aeruginosa* のみの菌数について検討しても、細菌菌種別に検討しても、CPM、CFS 両群間に有意差はみとめられなかった (Table 4, 5). さらに *P. aeruginosa* と混合感染している菌種についても差はみとめられなかった (Table 6).

薬剤投与前開始前に分離された *P. aeruginosa* 131株について、その MIC を 10^6 ㎍/ml 接種により両薬剤について測定したが、どちらの群から分離された *P. aeruginosa* も MIC には意義のある差はなかった (Fig. 4). しかし混合感染の場合の検出菌を菌種に関係なく MIC を集計してみると、CPM の MIC が CFS の MIC に有意にまざっていることがみとめられた (Fig. 5).

3. 臨床成績

ここでは3種の臨床効果判定の結果を記す。

第1は、*P. aeruginosa* 単独および *P. aeruginosa* を含む混合感染に対する総合的な UTI 基準を使った判定であり、総計190例である。

Table 1 の中に①の符号で示してある症例の判定である。第2は、第1の判定で対象にした症例につい

て、*P. aeruginosa* の消長と膿尿の消長のみを指標とし、他は UTI 薬効評価基準を準用しておこなった判定であり、Table 1 の中に②の符号で示してある症例についての判定である。第3は、*P. aeruginosa* の含まれない感染症について、UTI 薬効評価基準に従っておこなった判定で、Table 1 の中で③の符号で示してある64例についての判定である。

① *P. aeruginosa* 感染例に対する UTI 薬効評価基準による効果判定 (UTI 判定)

P. aeruginosa の単独および *P. aeruginosa* を含む混合感染例について UTI 薬効評価基準に従い、*P. aeruginosa* を含めた総菌数と膿尿を指標として判定すると CPM 群の有効率は72.0%、CFS 群は33.3%であった (Table 7). この有効率には、 $P < 0.001$ で有意差がみとめられ、さらにその内容をみると、著効率は CPM 群24.0%、CFS 群7.8%で、ここでもすでに有意差がみとめられた。

膿尿に対する効果は、CPM 群49.0%、CFS 群36.7%で差はみとめられないが、細菌尿に対する効果は CPM 群69.0%、CFS 群27.7%で、 $P < 0.001$ で有意差がみとめられた。

疾患病態群別に判定すると Table 8 のごとく、単独感染群 (すなわち *P. aeruginosa* のみの感染群) の有効率は CPM 群72.7%、CFS 群37.0%で $P < 0.001$ で有意に CPM 群の有効率が高く、著効率についても有意差がみとめられた。混合感染群についても CPM 群71.1%、CFS 群29.5%で有意差があり、同じく著効率にも有意差がみとめられた。その群別内容を見ると、1、3群では差はみとめられないが、他の群では差がみとめられるか、またはその傾向がみとめられた。

これをカテーテル留置群と非留置群にわけて検討すると、カテーテル非留置群において CPM 群の有効率が CFS 群の有効率をきらかにうまわっていることが知られる (Table 9).

また薬剤投与前開始前の尿中総菌数を 10^4 のオーダーから 10^5 台、 10^6 台、 10^7 ㎍/ml 以上の4段階にわけて検討すると、菌数の多いほど CPM 群が良い効果を示していることがみられた (Table 10).

膿尿の程度別でも同様に、尿沈渣中白血球数が多ければ多いほど、両群間の差がきらかで、CPM 群が良い効果をあらわしていることがみとめられた (Table 11).

分離された菌の MIC を 25 μ g/ml のところで区分し、2群に分けて比較した (Table 12).

混合感染の症例では最大の MIC を示す菌の MIC

Table 3. Comparison of background factors of patients

Characteristics		Patients with P. aeruginosa infections			Patients without P. aeruginosa infections			Total		
		CPM	CFS	Statistical analysis	CPM	CFS	Statistical analysis	CPM	CFS	Statistical analysis
Sex	Male	86	75	N. S.	30	23	N. S.	116	98	N. S.
	Female	14	15		6	5		20	20	
Age	- 19	1		N. S.			N. S.	1		N. S.
	20 - 29	1						1		
	30 - 39	2	3		3	1		2	3	
	40 - 49	3	6		1	5		6	7	
	50 - 59	15	16		10	6		16	21	
	60 - 69	27	18		17	10		37	24	
	70 - 79	33	34		5	6		50	44	
	80 -	18	13					23	19	
Body weight (Kg)	- 39	7	2	N. S.	1	1	N. S.	8	3	N. S.
	40 - 49	28	29		11	12		39	41	
	50 - 59	49	31		16	7		65	38	
	60 - 69	11	20		6	6		17	26	
	70 -	5	8		2	2		7	10	
Diagnosis	Pyelonephritis	27	21	N. S.	10	4	N. S.	37	25	N. S.
	Cystitis	66	65		24	20		90	85	
	Infection after prostatectomy	7	4		2	4		9	8	
Underlying disease	Calculus	5	5	N. S.	5	2	N. S.	10	7	N. S.
	Tumor or cancer	38	40		6	6		44	46	
	BPH	28	22		14	13		42	35	
	Neurogenic bladder	14	17		5	7		19	24	
	Others	15	6		6			21	6	
Type of infection (UTI grouping)	Single infection	1st group	25	22	N. S.	5	6	30	28	N. S.
		2nd group	7	4		2	5	9	9	
		3rd group	5	4		5	2	10	6	
		4th group	18	16		4	5	22	21	
	Mixed infection	5th group	26	28	N. S.	11	6	37	34	N. S.
		6th group	19	16		9	4	28	20	

Catheter	Indwelt	51	50	N.S.	16	12	N.S.	67	62	N.S.
	Not indwelt	49	40		20	16		69	56	
Pretreatment chemotherapy	No	62	54	N.S.	22	16	N.S.	84	70	N.S.
	Yes	33	31		13	12		46	43	
	Unknown	5	5		1			6	5	
Grade of pyuria	±	10	6	N.S.	3		N.S.	13	6	N.S.
	+	19	26		7	11		26	37	
	++	40	30		13	8		53	38	
	+++	31	28		13	9		44	37	
	Unknown									
Fever	<37℃	76	68	N.S.	26	22	N.S.	102	90	N.S.
	37	11	8		2			13	8	
	38	5	5		5	2		10	7	
	≥39		2		1	1		1	3	
	Unknown	8	7		2	3		10	10	
Pollakiuria	—	26	22	N.S.	8	6	N.S.	34	28	N.S.
	+	14	10		4	5		18	15	
	++	9	9		3	1		12	10	
	+++	1	4					1	4	
	Unknown	50	45		21	16		71	61	
Pain on urination	—	33	31	N.S.	10	11	N.S.	43	42	N.S.
	+	14	7		7	6		21	13	
	++	2	6			1		2	7	
	+++	1	1					1	1	
	Unknown	50	45		19	10		69	55	
BUN	Normal	82	70	N.S.	29	24	N.S.	111	94	N.S.
	Abnormal	17	18		7	3		24	21	
	Unknown	1	2			1		1	3	
s-Creatinine	Normal	86	79	N.S.	34	27	N.S.	120	106	N.S.
	Abnormal	12	9		2	1		14	10	
	Unknown	2	2					2	2	

Table 4. Comparison of background factors of patients

Characteristics		Patients with <i>P. aeruginosa</i> infections			Patients without <i>P. aeruginosa</i> infections			Total		
		CPM	CFS	Statistical analysis	CPM	CFS	Statistical analysis	CPM	CFS	Statistical analysis
Grade of bacteriuria (cells/ml)	$\geq 10^4 \sim < 10^5$	16	8	N.S.	9	2	N.S.	25	10	N.S.
	$\geq 10^5 \sim < 10^6$	24	25		2	6		26	31	
	$\geq 10^6 \sim < 10^7$	18	21		5	4		23	25	
	$\geq 10^7$	42	36		20	16		62	52	
Grade of <i>P. aeruginosa</i> count in urine (cells/ml)	$\geq 10^4 \sim < 10^5$	19	10	N.S.				19	10	N.S.
	$\geq 10^5 \sim < 10^6$	27	25					27	25	
	$\geq 10^6 \sim < 10^7$	16	20					16	20	
	$\geq 10^7$	38	33					38	33	

Table 5. Comparison of clinical isolates

Isolates		Patients with <i>P. aeruginosa</i> infections			Patients without <i>P. aeruginosa</i> infections			Total		
		CPM	CFS	Statistical analysis	CPM	CFS	Statistical analysis	CPM	CFS	Statistical analysis
Single infections	<i>S. faecalis</i>					1			1	
	<i>E. coli</i>				3			3		
	<i>E. aerogenes</i>					1			1	
	<i>P. morganii</i>				1			1		
	<i>Acinetobacter</i> sp.					1			1	
	<i>Citrobacter</i> sp.				2			2		
	<i>S. marcescens</i>				6	6	N.S.	6	6	N.S.
	<i>S. liquefaciens</i>					1			1	
	<i>P. aeruginosa</i>	55	46					55	46	
	<i>P. cepacia</i>				4	5		4	5	
	<i>P. putida</i>					1			1	
	<i>Alcaligenes</i> sp.					1			1	
	Other GNR					1			1	
Sub-total		55	46	N.S.	16	18	N.S.	71	64	N.S.
Mixed infection		45	44	N.S.	20	10	N.S.	65	54	N.S.

Table 6. Comparison of clinical isolates (2) —Mixed infections—

Isolates	CPM	CFS	Total
<i>P. aeruginosa</i> +			
<i>S. epidermidis</i>	2	1	3
<i>S. faecalis</i>	10	8	18
<i>Streptococcus</i> sp.	1		1
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	2
<i>E. coli</i>	2	1	3
<i>K. pneumoniae</i>	2	3	5
<i>E. cloacae</i>		1	1
<i>Enterobacter</i> sp.		1	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1	2
<i>P. vulgaris</i>	2		2
<i>P. rettgeri</i>	2	1	3
<i>P.morganii</i>	1	1	2
<i>Proteus</i> sp.	1		1
<i>Acinetobacter</i> sp.		2	2
<i>Citrobacter</i> sp.		1	1
<i>S. marcescens</i>	3	5	8
<i>Serratia</i> sp.	1	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	0	1	1
<i>P. cepacia</i>	1	1	2
<i>P. putida</i>		1	1
<i>P. maltophilia</i>	1	2	3
<i>P. putrefaciens</i>	1		1
<i>Flavobacterium</i> sp.		1	1
<i>Alcaligenes</i> sp.		2	2
Other GNR	1		1
Sub total	33	36	69
<i>P. aeruginosa</i> + 2 organisms	12	8	20

を採用した。これによると 25 μ g/ml 未満の群で有意差がみとめられ、MIC を測定していない症例でも差があきらかである。

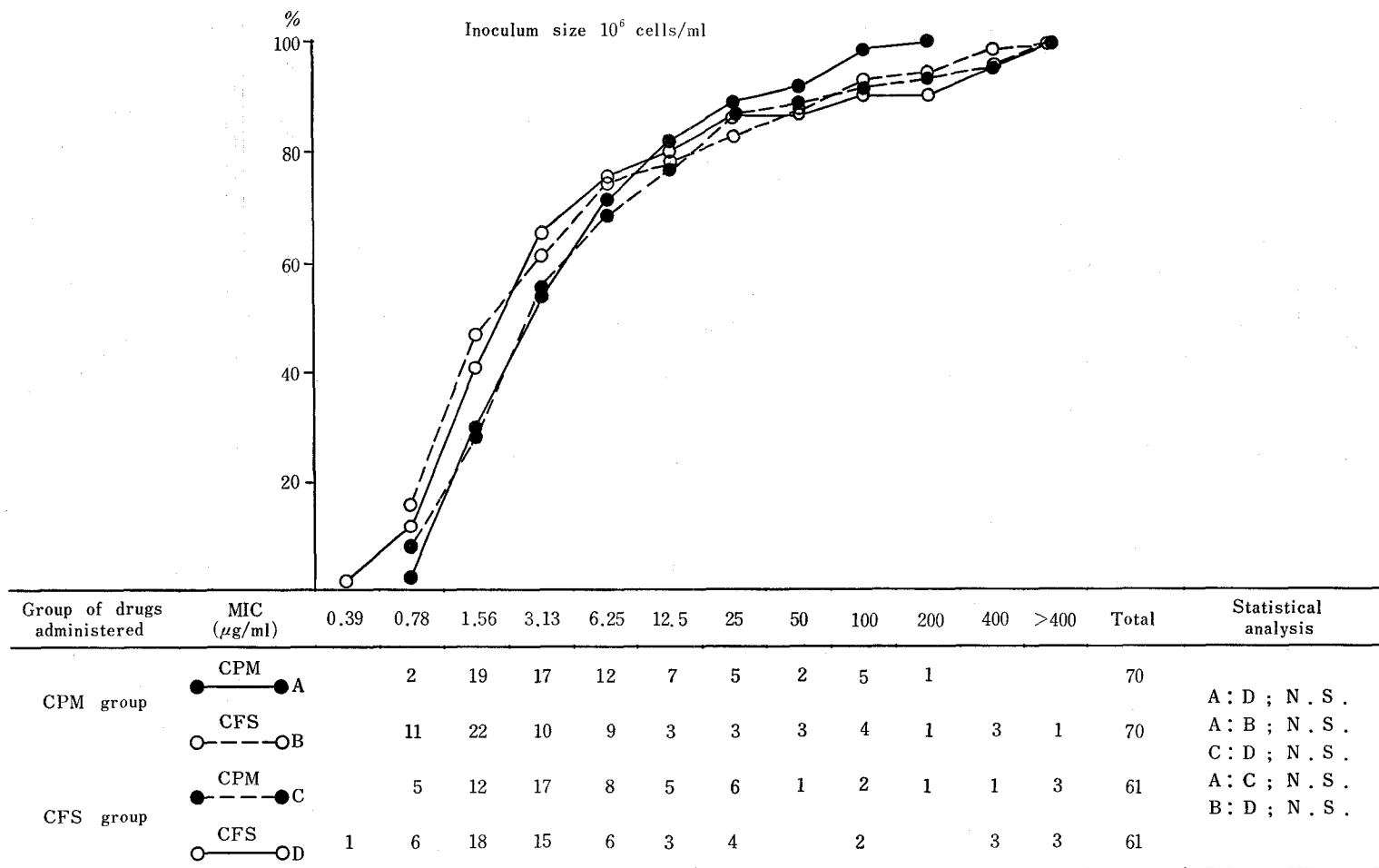
試験薬剤投与前の化学療法別に見た場合は先行化学療法のない群で、CPM 群の方が、CFS 群にまさる効果を示しており、化学療法のあった群では、各薬剤毎の例数が少ないためあってとくに明瞭な影響のある薬剤は見出されなかった (Table 13)。

細菌学的効果についての検討をおこなうと、CPM 群の除菌率は73.6%であって、CFS 群の51.0%より

も有意に高く、その差は GNR, 中でも *P. aeruginosa* について生じていると言えた (Table 14)。

UTI の疾患病態群別と、細菌尿の消長を対比させてみると (Table 15), CPM 群の細菌陰性化および陰性化と減少の率が (以下細菌減少率), CFS 群のそれよりも有意に高い。その差は 5, 6 群, すなわち混合感染群と, 4 群, すなわち下部尿路の単独感染についてあらわれていた。

この表の単独感染群に入っている症例は、すべて *P. aeruginosa* の単独感染であるから、1 ~ 4 群の小計

Fig. 4. Comparison with sensitivity distribution of *P. aeruginosa* from urine on cases with *P. aeruginosa* infections

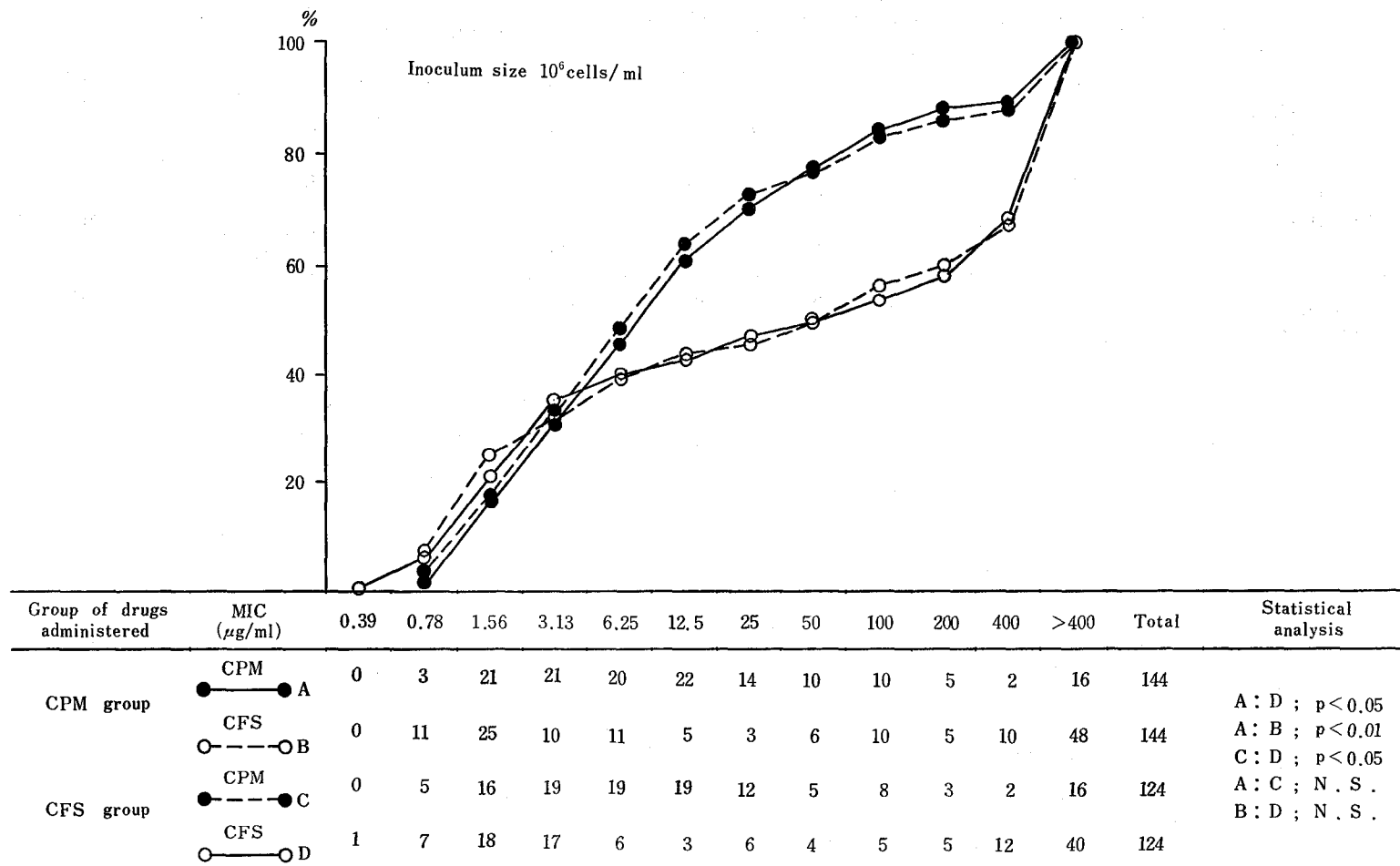


Fig. 5. Comparison with sensitivity distribution of all isolates from urine on cases with *P. aeruginosa* or mixed infections

Table 7. Overall clinical efficacy

Pyuria Bacteriuria	Drugs	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	CPM	24	10	25	59 (59.0%)
	CFS	7	5	10	22 (24.4%)
Decreased	CPM	2	4	4	10 (10.0%)
	CFS	1	1	1	3 (3.3%)
Replaced	CPM		3	4	7 (7.0%)
	CFS	4	1	3	8 (8.9%)
Unchanged	CPM	2	4	18	24 (24.0%)
	CFS	6	8	43	57 (63.3%)
Efficacy on pyuria	CPM	28 (28.0%)	21 (21.0%)	51 (51.0%)	100 / Case 90 / total
	CFS	18 (20.0%)	15 (16.7%)	57 (63.3%)	
Excellent	CPM	24 (24.0%)	Overall effectiveness rate	Statistical analysis	
	CFS	7 (7.8%)			
Moderate	CPM	48 (48.0%)			
	CFS	23 (25.6%)	CPM 72 / 100 (72.0%)	Efficacy on pyuria : U-test ; N.S. $\chi^2(C+D)^*$; N.S.	
Poor	CPM	28 (28.0%)	CFS 30 / 90 (33.3%)	Efficacy on bacteriuria : U-test ; p<0.001 $\chi^2(E+D)^{**}$; p<0.001	
	CFS	60 (66.7%)		Overall clinical efficacy : U-test ; p<0.001 $\chi^2(E+M)^{***}$; p<0.001	

* : Cleared + Decreased
 ** : Eliminated + Decreased
 *** : Excellent + Moderate

Table 8. Overall clinical efficacy classified by type of infection

	Group	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	CPM	25 (25.0%)	5	9	11	56.0%	N.S.
		CFS	22 (24.4%)	1	7	14	36.4%	
	2nd group (Post prostatectomy)	CPM	7 (7.0%)	2	3	2	71.4%	U-test : p < 0.05
		CFS	4 (4.4%)			4	0%	
	3rd group (Upper U.T.I.)	CPM	5 (5.0%)	1	3	1	80.0%	N.S.
		CFS	4 (4.4%)		3	1	75.0%	
	4th group (Lower U.T.I.)	CPM	18 (18.0%)	6	11	1	94.4%	U-test : p < 0.01
		CFS	16 (17.8%)	3	3	10	37.5%	
	Sub-total	CPM	55 (55.0%)	14	26	15	72.7%	U-test : p < 0.001
		CFS	46 (51.1%)	4	13	29	37.0%	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	CPM	26 (26.0%)	5	10	11	57.7%	U-test : p < 0.01
		CFS	28 (31.1%)	2	4	22	21.4%	
	6th group (No catheter indwelt)	CPM	19 (19.0%)	5	12	2	89.5%	U-test : p < 0.01
		CFS	16 (17.8%)	1	6	9	43.8%	
	Sub-total	CPM	45 (45.0%)	10	22	13	71.1%	U-test : p < 0.001
		CFS	44 (48.9%)	3	10	31	29.5%	
	Total	CPM	100 (100%)	24	48	28	72.0%	U-test : p < 0.001
		CFS	90 (100%)	7	23	60	33.3%	

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 9. Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
Indwelt	CPM	51 (51.0%)	10	19	22	56.9%	U-test : p<0.01
	CFS	50 (55.6%)	3	11	36	28.0%	χ^2 (E+M)* : p<0.01
Not indwelt	CPM	49 (49.0%)	14	29	6	87.8%	U-test : p<0.001
	CFS	40 (44.4%)	4	12	24	40.0%	χ^2 (E+M)* : p<0.001

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 10. Overall clinical efficacy classified by bacterial count in urine

Bacterial count in urine (cells/ml)	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
$\geq 10^4 \sim < 10^5$	CPM	16 (16.0%)	6	8	2	87.5%	N. S.
	CFS	8 (8.9%)	1	4	3	62.5%	
$\geq 10^5 \sim < 10^6$	CPM	24 (24.0%)	7	10	7	70.8%	N. S.
	CFS	25 (27.8%)	5	6	14	44.0%	
$\geq 10^6 \sim < 10^7$	CPM	18 (18.0%)	5	6	7	61.1%	U-test : p<0.05
	CFS	21 (23.3%)		7	14	33.3%	
$\geq 10^7$	CPM	42 (42.0%)	6	24	12	71.4%	U-test : p<0.001
	CFS	36 (40.0%)	1	6	29	19.4%	χ^2 (E+M)* : p<0.001

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 11. Overall clinical efficacy classified by pyuria

Pyuria	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
±	CPM	10 (10.0%)	2	6	2	80.0%	N. S.
	CFS	6 (6.7%)	1	2	3	50.0%	
+	CPM	19 (19.0%)	7	5	7	78.9%	N. S.
	CFS	26 (28.9%)	3	7	16	38.5%	
++	CPM	40 (40.0%)	9	20	11	72.5%	U-test : p<0.01
	CFS	30 (33.3%)	1	10	19	36.7%	χ^2 (E+M)* : p<0.01
+++	CPM	31 (31.0%)	6	17	8	74.2%	U-test : p<0.001
	CFS	28 (31.1%)	2	4	22	21.4%	χ^2 (E+M)* : p<0.001

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 12. Overall clinical efficacy classified by MICs

MICs (μ g/ml)	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
< 25	CPM	45 (45.0%)	11	24	10	77.8%	U-test : p<0.01
	CFS	23 (25.6%)	1	9	13	43.5%	χ^2 (E+M)* : p<0.05
≥ 25	CPM	25 (25.0%)	4	12	9	64.0%	N. S.
	CFS	38 (42.2%)	4	11	23	39.5%	
Unknown	CPM	30 (30.0%)	9	12	9	70.0%	U-test : p<0.001
	CFS	29 (32.2%)	2	3	24	17.2%	χ^2 (E+M)* : p<0.001

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 13. Influence of preceeding treatment on overall clinical efficacy

Chemotherapy before treatment	Drugs	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
Cephalosporin	CPM	19	5 (26.3%)	8 (42.1%)	6 (31.6%)	N.S.
	CFS	13	3 (23.1%)	3 (23.1%)	7 (53.9%)	
Penicillin	CPM	3		2 (66.7%)	1 (33.3%)	N.S.
	CFS	4		2 (50.0%)	2 (50.0%)	
Aminoglycoside	CPM	1		1 (100%)		N.S.
	CFS	1			1 (100%)	
Others	CPM	12	2 (16.7%)	6 (50.0%)	4 (33.3%)	U-test ; $p < 0.05$
	CFS	13		3 (23.1%)	10 (76.9%)	
Sub-total	CPM	35	7 (20.0%)	17 (48.6%)	11 (31.4%)	U-test ; $p < 0.05$ $\chi^2(E+M)**$; $p < 0.05$
	CFS	31	3 (9.7%)	8 (25.8%)	20 (64.5%)	
None	CPM	65	17 (26.2%)	31 (47.7%)	17 (26.2%)	U-test ; $p < 0.001$ $\chi^2(E)*$; $p < 0.01$ $\chi^2(E+M)**$; $p < 0.001$
	CFS	59	4 (6.8%)	15 (25.4%)	40 (67.8%)	

* (E) ; Rate of "Excellent"

**(E+M) Rate of "Excellent + Moderate"

Table 14. Bacteriological response

Isolates	No. of strains	CPM		No. of strains	CFS		Statistical analysis
		Eradicated	Persisted		Eradicated	Persisted	
GPC	<i>S. aureus</i>	0		1	1 (100%)	0	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	2	2 (100%)	0	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	0		0			
	<i>S. faecalis</i>	16	12 (75.0%)	11	8 (72.7%)	3	
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100%)	0			
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1 (100%)	1	1 (100%)	0	
Sub-total		20	16 (80.0%)	15	12 (80.0%)	3	N.S.
GNR	<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	1	1 (100%)	0	N.S.
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	5	5 (100%)	0	
	<i>K. oxytoca</i>	0		0			
	<i>E. cloacae</i>	1	0	3	2 (66.7%)	1	
	<i>E. aerogenes</i>	0		1	1 (100%)	0	
	<i>Enterobacter</i> sp.	0		1	0	1	
	<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50.0%)	2	0	2	
	<i>P. vulgaris</i>	3	2 (66.7%)	0			
	<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	1	1 (100%)	0	
	<i>P. morganii</i>	3	2 (66.7%)	2	2 (100%)	0	
	<i>Proteus</i> sp.	1	0	0			p < 0.001
	<i>Acinetobacter</i> sp.	3	3 (100%)	4	4 (100%)	0	
	<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100%)	1	1 (100%)	0	
	<i>S. marcescens</i>	4	2 (50.0%)	7	1 (14.3%)	6	
	<i>S. liquefaciens</i>	0		0			
	<i>Serratia</i> sp.	2	2 (100%)	1	1 (100%)	0	
	<i>P. aeruginosa</i>	101	72 (71.3%)	91	41 (45.1%)	50	
	<i>P. cepacia</i>	1	0	1	0	1	
	<i>P. putida</i>	0		1	0	1	
	<i>P. maltophilia</i>	2	1 (50.0%)	2	0	2	
	<i>P. putrefaciens</i>	1	1 (100%)	0			N.S.
	<i>Pseudomonas</i> sp.	0		0			
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100%)	1	0	1	
	<i>Alcaligenes</i> sp.	2	2 (100%)	2	0	2	
	<i>A. xylosoxidans</i>	0		1	1 (100%)	0	
	Other GNR	1	1 (100%)	0			
Sub-total		139	101 (72.7%)	38	61 (47.7%)	67	p < 0.001
Total		159	117 (73.6%)	42	73 (51.0%)	70	p < 0.001

Table 15. Effect on bacteriuria classified by type of infection

	Group	Drugs	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Rate of Eliminated & Decreased (%)	Statistical analysis
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	CPM	25 (25.0%)	11	2	4	8	52.0%	N. S.
		CFS	22 (24.4%)	6		3	13	27.3%	
	2nd group (Post prostatectomy)	CPM	7 (7.0%)	4		2	1	57.1%	U-test : $p < 0.05$
		CFS	4 (4.4%)				4	0%	
	3rd group (Upper U. T. I.)	CPM	5 (5.0%)	2	2		1	80.0%	N. S.
		CFS	4 (4.4%)	2	1		1	75.0%	
	4th group (Lower U. T. I.)	CPM	18 (18.0%)	15	2		1	94.4%	U-test : $p < 0.001$ $\chi^2 (E+D)^* :$ $p < 0.001$
		CFS	16 (17.8%)	3		4	9	18.8%	
	Sub-total	CPM	55 (55.0%)	32	6	6	11	69.1%	U-test : $p < 0.001$ $\chi^2 (E+D)^* :$ $p < 0.001$
		CFS	46 (51.1%)	11	1	7	27	26.1%	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	CPM	26 (26.0%)	13	1	1	11	53.9%	U-test : $p < 0.05$ $\chi^2 (E+D)^* :$ $p < 0.05$
		CFS	28 (31.1%)	6			22	21.4%	
	6th group (No catheter indwelt)	CPM	19 (19.0%)	14	3		2	89.5%	U-test : $p < 0.01$ $\chi^2 (E+D)^* :$ $p < 0.05$
		CFS	16 (17.8%)	5	2	1	8	43.8%	
	Sub-total	CPM	45 (45.0%)	27	4	1	13	68.9%	U-test : $p < 0.001$ $\chi^2 (E+D)^* :$ $p < 0.01$
		CFS	44 (48.9%)	11	2	1	30	29.5%	
Total		CPM	100 (100%)	59	10	7	24	69.0%	U-test : $p < 0.001$ $\chi^2 (E+D)^* :$ $p < 0.001$
		CFS	90 (100%)	22	3	8	57	27.8%	

* (E+D) : Eliminated + Decreased

Table 16. Influence of indwelling catheter on bacteriuria

Catheter	Drugs	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Rate of Eliminated & Decreased (%)	Statistical analysis
Indwelt	CPM	51 (51.0%)	24	3	5	19	52.9%	U-test : $p < 0.01$
	CFS	50 (55.6%)	12		3	35	24.0%	$\chi^2 (E+D)^*$: $p < 0.01$
Not indwelt	CPM	49 (49.0%)	35	7	2	5	85.7%	U-test : $p < 0.001$
	CFS	40 (44.4%)	10	3	5	22	32.5%	$\chi^2 (E+D)^*$: $p < 0.001$

* (E+D) : Eliminated + Decreased

Table 17. Effect on pyuria classified by type of infection

	Group	Drugs	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Rate of Cleared and Decreased (%)	Statistical analysis
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	CPM	25 (25.0%)	6	4	15	40.0%	N.S.
		CFS	22 (24.4%)	3	3	16	27.3%	
	2nd group (Post prostatectomy)	CPM	7 (7.0%)	2	2	3	57.1%	N.S.
		CFS	4 (4.4%)	1		3	25.0%	
	3rd group (Upper U.T.I.)	CPM	5 (5.0%)	1	1	3	40.0%	N.S.
		CFS	4 (4.4%)			4	0.0%	
	4th group (Lower U.T.I.)	CPM	18 (18.0%)	6	3	9	50.0%	N.S.
		CFS	16 (17.8%)	7	3	6	62.5%	
	Sub-total	CPM	55 (55.0%)	15	10	30	45.5%	N.S.
		CFS	46 (51.1%)	11	6	29	37.0%	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	CPM	26 (26.0%)	6	8	12	53.8%	N.S.
		CFS	28 (31.1%)	4	4	20	28.6%	
	6th group (No catheter indwelt)	CPM	19 (19.0%)	7	3	9	52.6%	N.S.
		CFS	16 (17.8%)	3	5	8	50.0%	
	Sub-total	CPM	45 (45.0%)	13	11	21	53.3%	N.S.
		CFS	44 (48.9%)	7	9	28	36.4%	
Total		CPM	100 (100%)	28	21	51	49.0%	N.S.
		CFS	90 (100%)	18	15	57	36.7%	

で CPM 群と CFS 群に差のみられていることから、*P. aeruginosa* に対する両剤の細菌学的効果を比較すると CPM 群がまさると読みとれる。

カテーテル留置の有無と細菌学的効果についてみると (Table 16), カテーテル留置群よりも非留置群において細菌の除菌率および細菌減少率が CPM 群に CFS 群より高いことがみられた。またカテーテル留置例でも CPM 群の効果がまさっていた。

膿尿の変化と UTI 疾患病態群別を対比させると (Table 17), どの病態群でも CPM 群と CFS 群間に膿尿の改善についての差は見出されなかった。またカテーテル留置の有無に関しても差はなかった (Table 18)。

② 抗 *P. aeruginosa* 判定

P. aeruginosa の分別定量のできていない症例を除外した CPM 群100例, CFS 群88例で *P. aeruginosa* のみの消長と膿尿の消長を指標として UTI 薬効評価基準を準用して抗 *P. aeruginosa* 判定をおこなった (Table 19)。有効率は CPM 群82.0%, CFS 群47.7%であり, 両薬剤群間に有意の差がみとめられた。また, 著効率でも有意差があり, これらの差は膿尿に対する効果よりも, 細菌尿に対する効果からもたされていると言える。

総合臨床効果を UTI 疾患病態群別に検討したが (Table 20), UTI 判定における総合的判定とやや異なり, 6群では差がみられなくなっている。

菌数による分類では, 10^7 コ/ml 以上の時に差があまりなくなり UTI 判定の場合と同様の結果がみとめられた (Table 21)。

膿尿の程度と効果の関係をみると (Table 22) 膿尿の程度のひどいものほど, CPM 群の効果が良い。

また分離された *P. aeruginosa* の MIC を 25 μ g/ml で2群にわけ, 臨床効果との関係をみると (Table 23), CPM, CFS 両群間に 25 μ g/ml 未満の症例で差があったが, MIC を測定していない症例についても効果の差があるので, 明確な結論は引き出せない。

P. aeruginosa のみの消長について, UTI の疾患病態群別と, *P. aeruginosa* 尿の消長をみると (Table 24), CPM 群の *P. aeruginosa* 陰性化と減少の率が CFS 群のそれよりも有意に高い。

③ *P. aeruginosa* によらぬ感染例の UTI 薬効判定基準による判定

ここにまとめた64例の中には, 混合感染として *P. aeruginosa* を含んでいる症例はあるが, その菌数は 10^4 コ/ml 以下のものである。

総合臨床効果をみると (Table 25), CPM 群の有

効率47.2%, CFS 群25.0%で, 有意の差はみとめられず, 著効率でも差はない。膿尿および細菌尿に対する効果にも差はみとめられなかった。

同様に膿尿の程度別 (Table 26), 細菌尿の程度別 (Table 27), MIC 別 (Table 28), で検討しても CPM 群, CFS 群間に有意の差はみとめられなかった。

細菌学的効果は (Table 29), GPC でも GNR でも, また各種菌別でも両薬剤群間に差はみとめられなかった。

4. 投与後出現菌

P. aeruginosa 感染例190例について投与後出現菌をまとめた (Table 30)。とくに目立つことは *S. faecalis* の投与後出現例が CFS 群に多いことで, このため GPC の出現率でも CPM 群より CFS 群の方が有意に多いという結果が出ており, 全体的にも CFS 群の方が投与後出現菌が有意に多かった。

5. 集中測定の結果のみによる判定

この二重盲検試験では, 原則として菌種は中央, 菌数は各施設での結果を採用したが, 各施設での菌数の数え方などが一定していないことも考えられるので, それらの条件を一定化する目的で東京総合臨床検査センターで菌種・菌数がともに検査できた症例のうち, *P. aeruginosa* 感染例の138例について CPM と CFS の効果を UTI 基準にもとずいて判定しなおしてみたところ (Table 31), CPM 群は61.6%, CFS 群は51.5%の有効率で, 両薬剤群間に効果の差はみとめられなかった。

6. 副作用および臨床検査値の異常

CPM 群143, CFS 群130の計273例について自覚的副作用と臨床検査値の異常に区分して検討した。

自覚的副作用は CFS 群の3例 (2.3%) にみとめられた。CPM 群にはみとめられなかった。

1例は悪感, 発汗, 悪心, 1例は食欲不振, 全身倦怠感を訴えて, とともに投薬を中止せざるをえなかった。他の1例は掻痒感を訴えたが予定通り投薬可能であった。3例共投薬中止後数日中に, これらの自覚症状は消失している (Table 32)。

臨床検査値の変動を呈したもののうち, あきらかに本試験薬剤の投与と関連があると思われたのは CPM 群に6例, CFS 群に8例みとめられた (Table 33)。GOT, GPT に変動がみられた例が最多であり CPM 群では3%強にあたる。その他, とくに注目すべき変動を呈した項目はなかった。その内容の詳細を Table 34 に示した。

Table 18. Influence of indwelling catheter on pyuria

Catheter	Drugs	No. of cases (% of total)	Cleared	Decreased	Unchanged	Rate of Cleared and Decreased (%)	Statistical analysis
Indwelt	CPM	51 (51.0%)	12	12	27	47.1%	N. S.
	CFS	50 (55.6%)	7	7	36	28.0%	
Not indwelt	CPM	49 (49.0%)	16	9	24	51.0%	N. S.
	CFS	40 (44.4%)	11	8	21	47.5%	

Table 19. Overall clinical efficacy for *P. aeruginosa* infections

Pyuria Bacteriuria	Drugs	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	CPM	25	13	34	72 (72.0%)
	CFS	13	8	19	40 (44.4%)
Decreased	CPM	1	4	5	10 (10.0%)
	CFS		1	1	2 (2.2%)
Unchanged	CPM	2	4	12	18 (18.0%)
	CFS	5	6	35	46 (51.1%)
Efficacy on pyuria	CPM	28 (28.0%)	21 (21.0%)	51 (51.0%)	100 / Case total
	CFS	18 (20.5%)	15 (17.0%)	55 (62.5%)	
Excellent	CPM	25 (25.0%)	Clinical efficacy rate	Statistical analysis	
	CFS	13 (14.8%)			
Moderate	CPM	57 (57.0%)			
	CFS	29 (33.0%)	CPM 82 / 100 (82.0%)	Efficacy on pyuria : U-test ; N.S.	
				$\chi^2(C+D) *$; N.S.	
Poor	CPM	18 (18.0%)	CFS 42 / 88 (47.7%)	Efficacy on bacteriuria : U-test ; p<0.001	
	CFS	46 (52.3%)		$\chi^2(E+D) **$; p<0.001	
				clinical efficacy : U-test ; p<0.001	
				$\chi^2(E+M) ***$; p<0.001	

* : Cleared + Decreased

** : Eliminated + Decreased

*** : Excellent + Moderate

Table 20. Overall clinical efficacy for each type of infection caused by *P. aeruginosa*

	Group	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	Statistical analysis
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	CPM	25 (25.0%)	5	12	8	68.0%	N. S.
		CFS	20 (22.7%)	2	7	11	45.0%	
	2nd group (Post prostatectomy)	CPM	7 (7.0%)	2	4	1	85.7%	U-test : p<0.05
		CFS	4 (4.5%)			4	0 %	$\chi^2(E+M)^*$: p<0.05
	3rd group (Upper U.T.I.)	CPM	5 (5.0%)	1	3	1	80.0%	N. S.
		CFS	4 (4.5%)		3	1	75.0%	
	4th group (Lower U.T.I.)	CPM	18 (18.0%)	6	11	1	94.4%	$\chi^2(E+M)^*$: p<0.01
		CFS	16 (18.2%)	6	1	9	43.8%	
	Sub total	CPM	55 (55.0%)	14	30	11	80.0%	U-test : p<0.01
		CFS	44 (50.0%)	8	11	25	43.2%	$\chi^2(E+M)^*$: p<0.001
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	CPM	26 (26.0%)	5	15	6	76.9%	U-test : p<0.05
		CFS	28 (31.8%)	2	11	15	46.4%	$\chi^2(E+M)^*$: p<0.05
	6th group (No catheter indwelt)	CPM	19 (19.0%)	6	12	1	94.7%	N. S.
		CFS	16 (18.2%)	3	7	6	62.5%	
	Sub total	CPM	45 (45.5%)	11	27	7	84.4%	U-test : p<0.01
		CFS	44 (50.0%)	5	18	21	52.3%	$\chi^2(E+M)^*$: p<0.01
Total		CPM	100 (100%)	25	57	18	82.0%	U-test : p<0.001
		CFS	88 (100%)	13	29	46	47.7%	$\chi^2(E+M)^*$: p<0.001

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 21. Overall clinical efficacy according to bacterial count in urine for *P. aeruginosa* infections

Bacterial count in urine (cells/ml)	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
$\geq 10^4 \sim < 10^5$	CPM	19 (19.0%)	8	9	2	89.5%	N. S.
	CFS	10 (11.4%)	3	4	3	70.0%	
$\geq 10^5 \sim < 10^6$	CPM	27 (27.0%)	6	16	5	81.5%	$\chi^2(E+M)^* : p < 0.05$
	CFS	25 (28.4%)	7	4	14	44.0%	
$\geq 10^6 \sim < 10^7$	CPM	16 (16.0%)	5	7	4	75.0%	U-test : $p < 0.05$
	CFS	20 (22.7%)	1	9	10	50.0%	
$\geq 10^7$	CPM	38 (38.0%)	6	25	7	81.6%	U-test : $p < 0.01$ $\chi^2(E+M)^* : p < 0.01$
	CFS	33 (37.5%)	2	12	19	42.4%	

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 22. Overall clinical efficacy according to degree of pyuria caused by *P. aeruginosa*

Pyuria	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
±	CPM	10 (10.0%)	2	7	1	90.0%	N. S.
	CFS	6 (6.8%)	2	1	3	50.0%	
+	CPM	19 (19.0%)	7	7	5	73.7%	N. S.
	CFS	26 (29.5%)	6	6	14	46.2%	
++	CPM	40 (40.0%)	10	23	7	82.5%	U-test : $p < 0.05$
	CFS	29 (33.0%)	3	13	13	55.2%	$\chi^2(E+M)^* : p < 0.05$
+++	CPM	31 (31.0%)	6	20	5	83.9%	U-test : $p < 0.01$
	CFS	27 (30.7%)	2	9	16	40.7%	$\chi^2(E+M)^* : p < 0.01$

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 23. Overall clinical efficacy according to level of MIC to *P. aeruginosa* for *P. aeruginosa* infection

MICs ($\mu\text{g/ml}$)	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
< 25	CPM	57 (57.0%)	14	36	7	87.7%	U-test : $p < 0.01$
	CFS	49 (55.7%)	5	25	19	61.2%	$\chi^2(E+M)^*$: $p < 0.01$
≥ 25	CPM	13 (13.0%)	1	8	4	69.2%	N. S.
	CFS	12 (13.6%)	4	1	7	41.7%	
Unknown	CPM	30 (30.0%)	10	13	7	76.7%	U-test : $p < 0.001$
	CFS	27 (30.7%)	4	3	20	25.9%	$\chi^2(E+M)^*$: $p < 0.001$

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 24. Effect on bacteriuria caused by *P. aeruginosa* according to type of infection

	Group	Drugs	No. of cases (% of total)	Eliminated	Decreased	Unchanged	Rate of Eliminated & Decreased	Statistical analysis
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	CPM	25 (25.0%)	15	2	8	68.0%	N.S.
		CFS	20 (22.7%)	9		11	45.0%	
	2nd group (Post prostatectomy)	CPM	7 (7.0%)	6		1	85.7%	U-test : p < 0.01
		CFS	4 (4.5%)			4	0%	χ^2 (E+D) * : p < 0.05
	3rd group (Upper U.T.I.)	CPM	5 (5.0%)	2	2	1	80.0%	N.S.
		CFS	4 (4.5%)	2	1	1	75.0%	
	4th group (Lower U.T.I.)	CPM	18 (18.0%)	15	2	1	94.4%	U-test : p < 0.01
		CFS	16 (18.2%)	7		9	43.8%	χ^2 (E+D) * : p < 0.01
	Sub-total	CPM	55 (55.0%)	38	6	11	80.0%	U-test : p < 0.001
		CFS	44 (50.0%)	18	1	25	43.2%	χ^2 (E+D) * : p < 0.001
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	CPM	26 (26.0%)	18	2	6	76.9%	χ^2 (E+D) * : p < 0.05
		CFS	28 (31.8%)	13		15	46.4%	
	6th group (No catheter indwelt)	CPM	19 (19.0%)	16	2	1	94.7%	U-test : p < 0.05
		CFS	16 (18.2%)	9	1	6	62.5%	
	Sub-total	CPM	45 (45.0%)	34	4	7	84.4%	U-test : p < 0.01
		CFS	44 (50.0%)	22	1	21	52.3%	χ^2 (E+D) * : p < 0.01
Total		CPM	100 (100%)	72	10	18	82.0%	U-test : p < 0.001
		CFS	88 (100%)	40	2	46	47.7%	χ^2 (E+D) * : p < 0.001

* (E+D) : Eliminated + Decreased

Table 25. Overall clinical efficacy judged by committee members based on UTI criteria in patients without *P. aeruginosa* infection

Pyuria Bacteriuria	Drugs	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	
Eliminated	CPM	6	3	4	13 (36.1%)	
	CFS	2	2	2	6 (21.4%)	
Decreased	CPM		1		1 (2.8%)	
	CFS				0 (%)	
Replaced	CPM	2	1	5	8 (22.2%)	
	CFS	1		4	5 (17.9%)	
Unchanged	CPM		2	12	14 (38.9%)	
	CFS	1	2	14	17 (60.7%)	
Efficacy on pyuria	CPM	8 (22.2%)	7 (19.4%)	21 (58.3%)	36 / Case 28 / total	
	CFS	4 (14.3%)	4 (14.3%)	20 (71.4%)		
Excellent	CPM	6 (16.7%)	Overall effectiveness rate CPM 17 / 36 (47.2%) CFS 7 / 28 (25.0%)	Statistical analysis Efficacy : U-test ; N.S. on pyuria : $\chi^2(C+D)$ * ; N.S. Efficacy on : U-test ; N.S. bacteriuria : $\chi^2(E+D)$ ** ; N.S. Overall : U-test ; N.S. clinical : $\chi^2(E+M)$ *** ; N.S. efficacy		
	CFS	2 (7.1%)				
Moderate	CPM	11 (30.6%)				
	CFS	5 (17.9%)				
Poor	CPM	19 (52.8%)				
	CFS	21 (75.0%)				

* : Cleared + Decreased
 ** : Eliminated + Decreased
 *** : Excellent + Moderate

Table 26. Overall clinical efficacy according to the degree of pyuria in patients without *P. aeruginosa* infections

Pyuria	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
±	CPM	3 (8.3%)	1		2	33.3%	—
	CFS	0					
+	CPM	7 (19.4%)	2	2	3	57.1%	N. S.
	CFS	11 (39.3%)	1	1	9	18.2%	
++	CPM	13 (36.1%)	1	5	7	46.2%	N. S.
	CFS	8 (28.6%)		1	7	12.5%	
+++	CPM	13 (36.1%)	2	4	7	46.2%	N. S.
	CFS	9 (32.1%)	1	3	5	44.4%	

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 27. Overall clinical efficacy according to bacterial count in urine in patients without *P. aeruginosa* infections

Bacterial count in urine (cells/ml)	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
$\geq 10^4 \sim < 10^5$	CPM	9 (25.0%)	2	4	3	66.7%	N. S.
	CFS	2 (7.1%)			2	0%	
$\geq 10^5 \sim < 10^6$	CPM	2 (5.6%)	2			100%	U-test : $p < 0.05$
	CFS	6 (21.4%)		2	4	33.3%	
$\geq 10^6 \sim < 10^7$	CPM	5 (13.9%)		2	3	40.0%	N. S.
	CFS	4 (14.3%)		1	3	25.0%	
$\geq 10^7$	CPM	20 (55.6%)	2	5	13	35.0%	N. S.
	CFS	16 (57.1%)	2	2	12	25.0%	

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 28. Overall clinical efficacy according to the level of MICs in patients without *P. aeruginosa* infections

MICs ($\mu\text{g/ml}$)	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
< 25	CPM	7 (19.4%)		4	3	57.1%	N. S.
	CFS	1 (3.6%)		1		100%	
≥ 25	CPM	14 (38.9%)	3	2	9	35.7%	N. S.
	CFS	16 (57.1%)	2	2	12	25.0%	
Unknown	CPM	15 (41.7%)	3	5	7	53.3%	N. S.
	CFS	11 (39.3%)		2	9	18.2%	

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 29. Bacteriological response in patients without *P. aeruginosa* infection

	Isolates	No. of strains	CPM		No. of strains	CFS		Statistical analysis
			Eradicated	Persisted		Eradicated	Persisted	
GPC	<i>S. aureus</i>	0			0			N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	5	4 (80.0%)	1	1	0	1	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100%)	0	0			
	<i>S. faecalis</i>	6	3 (50.0%)	3	4	2 (50.0%)	2	
	<i>Streptococcus</i> sp.	0			0			
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1 (100%)	0	2	1 (50.0%)	1	
	Sub-total	13	9 (69.2%)	4	7	3 (42.9%)	4	N.S.
GNR	<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	0	2	2 (100%)	0	N.S.
	<i>K. pneumoniae</i>	2	0	2	2	2 (100%)	0	
	<i>K. oxytoca</i>	1	0	1	0			
	<i>E. cloacae</i>	2	0	2	1	0	1	
	<i>E. aerogenes</i>	2	0	2	2	1 (50.0%)	1	
	<i>Enterobacter</i> sp.	0			1	1 (100%)	0	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	2	1 (50.0%)	1	
	<i>P. vulgaris</i>	0			0			
	<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	0	0			
	<i>P. morganii</i>	2	0	2	0			
	<i>Proteus</i> sp.	0			0			
	<i>Acinetobacter</i> sp.	2	1 (50.0%)	1	1	1 (100%)	0	
	<i>Citrobacter</i> sp.	4	3 (75.0%)	1	1	1 (100%)	0	
	<i>S. marcescens</i>	11	5 (45.5%)	6	7	2 (28.6%)	5	
	<i>S. liquefaciens</i>	0			1	1 (100%)	0	
	<i>Serratia</i> sp.	2	2 (100%)	0	0			
	<i>P. aeruginosa</i>	7	3 (42.9%)	4	5	4 (80.0%)	1	
	<i>P. cepacia</i>	4	3 (75.0%)	1	5	1 (20.0%)	4	
	<i>P. putida</i>	0			1	1 (100%)	0	
	<i>P. maltophilia</i>	2	2 (100%)	0	1	0	1	
	<i>P. putrefaciens</i>	0			0			
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100%)	0	2	2 (100%)	0	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	0			0			
	<i>Alcaligenes</i> sp.	0			2	2 (100%)	0	
	<i>A. xylosoxidans</i>	0			0			
	Other GNR	0			1	0	1	
	Sub-total	50	28 (56.0%)	22	37	22 (59.5%)	15	N.S.
	Total	63	37 (58.7%)	26	44	25 (56.8%)	19	N.S.

Table 30. Strains* appearing after treatment

	Isolates	No. of strains			Statistical analysis
		Total	CPM	CFS	
GPC	<i>S. faecalis</i>	15	1	14	$p < 0.001$
	<i>Enterococcus</i> sp.	2	1	1	N. S.
	Sub total	17	2	15	$p < 0.01$
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	6	3	3	N.S.
	<i>E. cloacae</i>	1	0	1	
	<i>E. aerogenes</i>	1	0	1	
	<i>P. mirabilis</i>	2	1	1	
	<i>P. vulgaris</i>	4	1	3	
	<i>P. rettgeri</i>	2	2	0	
	<i>P. morganii</i>	1	0	1	
	<i>Proteus</i> sp.	2	1	1	
	<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	0	
	<i>S. marcescens</i>	13	6	7	
	<i>Serratia</i> sp.	3	1	2	
	<i>P. cepacia</i>	1	0	1	
	<i>P. maltophilia</i>	1	0	1	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0	1	
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	0	
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	0	1	
	Sub total	41	17	24	N. S.
	Total	58	19	39	$p < 0.001$

*: Regardless of bacterial count

Table 31. Overall clinical efficacy for each type of infection in patients with *P. aeruginosa* infection based on the examination by central station

Type of infection	Drugs	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate * (%)	Statistical analysis
Single infection	CPM	42 (57.5%)	7	22	13	69.0%	N. S.
	CFS	31 (47.0%)	2	16	13	58.1%	
Mixed infection	CPM	31 (42.5%)	4	12	15	50.0%	N. S.
	CFS	35 (53.0%)	4	12	19	45.7%	
Total	CPM	73 (100%)	11	34	28	61.6%	N. S.
	CFS	66 (100%)	6	28	32	51.5%	

* (E+M) : Excellent + Moderate

Table 32. Side effects

Frequency

Drugs	No. of cases evaluated	Side effects	
		Absent	Present
CPM	143	143	0
CFS	130	127	3 (2.3%)

Content

Drug	Age Sex	Diagnosis	Complication	Side effects		Onset	Administration
				Symptom	Degree		
CFS	78 M	C.C.C.	Post op. prostatic tumor	Itching	+	4th day of administration	Continued
	58 M	C.C.C.	B.P.H.	Rigors	+++	2nd day of administration	Discontinued
				Diaphoresis	+++		
				Nausea	++		
				Hepatic disorder	+		
	79 F	C.C.C.	Bladder tumor	Anorexia	+++	1st day of administration	Discontinued
				Malaise	+++		

Table 33. Changes in laboratory test results

Item	Drugs	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)								Unchanged	Improved
			Definite	Probable	Possible	Sub- total	Probably not	Definitely not	Sub- total			
RBC	CPM	140				0		3	3	134	3	
	CFS	125			1	1		6	6	111	7	
Hb	CPM	140				0		3	3	133	4	
	CFS	125			1	1		4	4	116	4	
Ht	CPM	140				0		3	3	134	3	
	CFS	125			1	1		4	4	115	5	
WBC	CPM	137				0	1	3	4	116	17	
	CFS	125				0		4	4	98	23	
Platelet	CPM	103				0		1	1	100	2	
	CFS	103				0			0	101	2	
Eosinophil	CPM	43			1	1	1		1	41	0	
	CFS	39			1	1	1		1	37	0	
GOT	CPM	139		1	3	4		1	1	128	6	
	CFS	123			3	3	1	1	2	111	7	
GPT	CPM	139		1	3	4		1	1	126	8	
	CFS	123			3	3	2	1	3	109	8	
Al-P	CPM	135			1	1		1	1	130	3	
	CFS	120			2	2	1	1	2	113	3	
BUN	CPM	139				0	1	2	3	128	8	
	CFS	127			1	1		3	3	114	9	
s-Cr	CPM	137				0		1	1	131	5	
	CFS	127				0		2	2	122	3	
Na	CPM	82				0			0	82	0	
	CFS	78			1	1		1	1	74	2	
K	CPM	82				0	1	1	2	76	4	
	CFS	78				0			0	74	4	
Cl	CPM	80				0		1	1	74	5	
	CFS	78				0			0	77	1	
Total *	CPM			6				15				
	CFS			8				16				

* No. of cases with deteriorated laboratory test results

Table 34. Abnormal laboratory findings

Drugs	Age	Sex	Diagnosis	Complication	Abnormal laboratory findings	
CPM	73	M	C.C.C.	B.P.H.	Elevation of GOT	(20—48u)
					Elevation of GPT	(21—49u)
	80	M	C.C.C.	B.P.H.	Elevation of GOT	(32—42u)
					Elevation of GPT	(25—40u)
	71	M	C.C.P.	Bladder carcinoma	Elevation of GOT	(17—49u)
					Elevation of GPT	(22—59u)
CFS	78	M	C.C.C.	B.P.H.	Elevation of GOT	(22—45u)
	62	M	Infection of post prosta- tectomy	B.P.H.	Elevation of GPT	(25—52u)
					Elevation of Al-P	(88—137u)
	72	M	C.C.C.	Sclerosis of bladder neck	Elevation of Eosinophile	(3—14%)
	43	M	C.C.P.	Bladder tumor	Decrease of RBC	(383—300×10 ⁴)
					Decrease of Hb	(11.3—8.8g/dl)
CFS					Decrease of Ht	(34.4—26.9%)
	76	M	C.C.P.	B.P.H.	Elevation of GOT	(69—149u)
					Elevation of GPT	(46—72u)
	58	M	C.C.C.	B.P.H.	Elevation of GOT	(18—41u)
					Elevation of GPT	(20—46u)
					Decrease of Na	(142—134mg/dl)
	59	M	C.C.C.	Prostatic carcinoma	Elevation of GOT	(13—48u)
	57	M	C.C.P.	r-Renal stone	Elevation of GPT	(12—41u)
CFS					Elevation of Al-P	(132—253u)
	56	M	C.C.C.	Prostatic calculus	Elevation of Al-P	(169—292u)
	75	M	C.C.C.	Bladder tumor	Elevation of BUN	(16—27mg/dl)
	50	F	C.C.P.	Neurogenic bladder	Elevation of Eosinophile	(2—9%)

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 35. Clinical effectiveness judged by doctors in charge

1) Cases with *P. aeruginosa* infections

Drugs	No. of cases	Clinical efficacy					Statistical analysis
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
CPM	100	24	34	24	18	0	U-test : $p < 0.01$ $\chi^2(E+G)^* : p < 0.05$
CFS	90	9	28	20	33	0	

2) Cases without *P. aeruginosa* infections

Drugs	No. of cases	Clinical efficacy					Statistical analysis
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
CPM	36	5	10	8	13	0	N.S.
CFS	28	3	4	9	12	0	

*(E+G) : Excellent + Good

Table 36. Clinical usefulness judged by doctors in charge

1) Cases with *P. aeruginosa* infections

Drugs	0 - 9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100	No. of cases	Mean score*	Statistical analysis
CPM	2	2	11	5	5	15	8	23	9	20	100	63.7±2.5	U-test : p<0.001
CFS	0	1	24	9	4	14	7	22	4	5	90	52.8±2.4	

2) Cases of without *P. aeruginosa* infections

Drugs	0 - 9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100	No. of cases	Mean score*	Statistical analysis
CPM	0	2	9	1	4	5	4	5	4	2	36	53.6±3.9	N.S.
CFS	0	1	6	6	4	4	1	3	2	1	28	47.1±4.1	

* % : mean ± S.E.

Table 37. Summary of overall clinical efficacy

Evaluation Drugs	① Evaluation with UTI criteria on patients with <i>P. aeruginosa</i>	② Evaluation limited to <i>P. aeruginosa</i> on patients with <i>P. aerugi</i> <i>nosa</i>	③ Evaluation with UTI criteria on patients without <i>P. aeruginosa</i>
CPM	72 / 100 (72.0%)	82 / 100 (82.0%)	17 / 36 (47.2%)
CFS	30 / 90 (33.3%)	42 / 88 (47.7%)	7 / 28 (25.0%)

7. 主治医の判定

主治医による治療効果の判定を、*P. aeruginosa* 感染例と、*P. aeruginosa* によらない感染例にわけて集計した (Table 35). *P. aeruginosa* 感染例のうち、著効と判定された症例数が CPM 群の方に有意に多かった。

P. aeruginosa によらぬ感染例では差がみとめられない (Table 35).

有用性判定では (Table 36), アナログスケールを使った平均値によって *P. aeruginosa* 感染例において主治医の有用性のみとめかたが、CPM 群の方が CFS 群より有意に高く、*P. aeruginosa* によらない感染例では差がみとめられなかった (Table 36).

考 察

尿路における *P. aeruginosa* 感染は、ほとんどが慢性複雑性感染として出現するものであり、opportunistic infection として見出されることも多い。そのため治療も簡単ではなく、AGs, SBPC, CBPC などが従来は用いられていたが、近年になり、CFS をはじめとするセファロsporin系に属しながら、*P. aeruginosa* にも有効な薬剤が開発されてきた。この系統のものは AGs より腎毒性、第8脳神経障害などが少ないと考えられるので、今後広く利用される可能性があり、CPM もそのような薬剤の1つと考えられる。ただ、この二重盲検比較試験で対照薬として用いた CFS は、抗菌スペクトラムの狭いセファロsporinであり、現在のところその適応も *P. aeruginosa* の感染症のみに限定されている^{5,10,11)}。

いっぽう、CPM は *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を示すが、グラム陰性桿菌を中心とした広い抗菌力ももっていることが、オープントライアルでも確認されている⁴⁾。

したがって CFS と他の薬剤の効力を比較するには、主として *P. aeruginosa* に対する抗菌力と臨床効

果についておこなうことが適当であろうが、実際の臨床面では感染症の原因菌が、*P. aeruginosa* であるか否か確定しないうちに投与を開始することも多く、そのような場合には *P. aeruginosa* にも効くが、他の菌にもある程度有効な、抗菌スペクトラムの広い薬剤の方が有利になる。その点を考えてこの二重盲検比較試験でも *P. aeruginosa* によらない感染に対する効果も集計してみた。

また *P. aeruginosa* 感染は混合感染の一部として見出されることが多いが、このような場合には当然 *P. aeruginosa* 以外の菌にも効果を示してくれることが望ましく、また交代菌の出現のないことが望ましい。

このような考えを根拠にして本文中にあるごとく3種類の判定をおこなったわけであるが、その結果を一覧表にすると Table 37 のごとくなる。

比率から見た効果は CPM 群がいずれも CFS 群を上回っているが、もっとも著明な有意の差が示されたのは「*P. aeruginosa* 感染例に対する総合臨床効果判定」によってであり、その中でも混合感染の群についてである。

いっぽう、「*P. aeruginosa* によらぬ感染に対する判定」では、両薬剤群間に効力の有意な差はみとめられていない。このことは、CFS も *P. aeruginosa* のみでなく、他の細菌種にも臨床的には、かなり有効性を示すが、*P. aeruginosa* に対する効力が臨床的に CPM に劣ることが「抗 *P. aeruginosa* 判定」で示されていることから考えて、混合感染の場合には *P. aeruginosa* に対する効力の差から、効果の差がもたらされたと判断することができよう。

P. aeruginosa 以外の菌の混合感染で、CPM, CFS 両群間に効果の差のないことは、症例数の少ないことが一因であるが、両薬剤のスペクトラムの差が臨床的にはあまり影響しないものと解釈され、したがって *P. aeruginosa* を含んでいる混合感染にもスペクトラム

の差の影響は考えなくてもよいと思われる。また背景因子にも結果に影響を与えるような大きな差はないことが確認されている。ただ Fig. 5 に示されたごとく、この二重盲検試験の対象例から分離された菌の感受性（混合感染の場合は最大の MIC）は CPM の方が CFS よりまさっていることがみとめられており、CFS にとって不利な菌の感染例が多かったことは否定できぬようである。

しかし、本来の *in vitro* の抗菌力から考えると、CFS の方が *P. aeruginosa* 以外については CPM に劣るので、このような差がある程度現われてもしかたはないと考えられる。それにしては、むしろ *P. aeruginosa* 以外の感染例で CPM、CFS 群間の臨床効果に差の出なかったことは、CFS が臨床的には他種の菌にもよく効いたとも判断されよう。

CFS と SBPC についておこなわれた二重盲検試験では¹²⁾、CFS 群では SBPC 群よりも菌交代率が高かったと結論されている。したがって混合感染に対しては効力の差がみとめられなかったが、今回の試験では臨床的な菌交代による無効例は少なく、CPM、CFS 群間にも菌交代についての差はみとめられなかったが、CFS 群には投与後出現菌として *S. faecalis* の出現が有意に多かった（Table 30）。

臨床的效果の差をもたらしたものを「*P. aeruginosa* の単独または混合感染例に対する総合臨床効果判定」についてひろうと①カテーテル非留置例、②細菌尿が多い、③膿尿が多い、の因子であり、「*P. aeruginosa* のみの消長を指標として判定」についても①カテーテル非留置例、②細菌尿が多い、③膿尿が多い、の因子である。

また MIC 25 µg/ml 未満で CPM が CFS を上回る効果を示しており、*P. aeruginosa* によらない感染では、そのような傾向がみられない。

極言すれば、CPM は、カテーテル非留置の下部尿路の *P. aeruginosa* 感染で、重症であるが MIC の低い菌による感染について、CFS より効果がまさる、となるであろう。

ここで疑問とされる点は、CFS の効果が 2 g/日の投与であるにもかかわらず 33.3% で、オーブントライアルや、SBPC との比較試験¹²⁾時の 55% の有効率よりも低いことである。

SBPC との二重盲検試験は、膿尿 10 コ/1 GF 以上の条件でおこなわれているが、同条件にしても CFS の有効率は上昇しない。

しかし、今回の比較試験は、*P. aeruginosa* による感染症を対象とした特殊な条件下でおこなっているの

で、菌種とくに *P. aeruginosa* の同定ならびに菌数測定のために一定にするため、集中測定の成績のみを採用して UTI 薬効評価基準に基づいた測定を実施してみた。すなわち、Table 20 と Table 31 を比較して論ぜられるべきもので、Table 20 の方は菌数を各施設の結果により、Table 31 の方は東京総合臨床検査センターのデータによったものである。後者の方が数が少ないので病態群間の比較はできぬが CPM 群は単独、混合感染ともに Table 31 の方が有効率が低下しており、CFS 群は単独感染で有効率が上昇している。結局、意味のある差をなくしている。この Table 31 の結果は従来報告されている CPM または CFS の成績とよく一致している。

以上のような結果、CPM 群と CFS 群間に差がみられた原因を何に求めるかであるが、

① この試験の症例に出現した菌が、Fig. 5 のごとく CFS に不利なものが多かった。

② 1978年頃の尿路感染症の原因細菌と1982年の細菌の様相が変化した。

③ 投与後の *S. faecalis* の出現が CFS に多い。の3点が容易に考えられる。しかしこれとても CPM と CFS の差を説明するには十分ではなく、その詳細な原因は不明というしかないが、菌種とくに *P. aeruginosa* の同定および菌数測定の条件を一定にした条件下で解析した結果は従来報告されている成績とよく一致しているので、かかる点に問題があったともいえる。これらの点をふまえても、CPM は *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症に対して CFS より有意にまさる効果を有するものと考えられた。

要 旨

P. aeruginosa による複雑性尿路感染症に対する CPM の治療効果と副作用とを客観的に評価する目的で、CPM 2 g/日と CFS 2 g/日の二重盲検法による比較試験をおこなった結果、以下の結論を得た。

1. 総投与症例数は 274 例で、うち効果を判定し得たのは CPM 群 136 例、CFS 群 118 例、計 254 例で、除外・脱落は 20 例であった。

これらの 254 例中 *P. aeruginosa* が含まれる感染症は 190 例（CPM 群 100 例、CFS 群 90 例）で、*P. aeruginosa* を含まぬ感染症は 64 例（CPM 群 36 例、CFS 群 28 例）であった。また、*P. aeruginosa* のみを対象にした解析対象は *P. aeruginosa* を含む感染症のうち、分別定量のされなかった 2 例を除く 188 例（CPM 群 100 例、CFS 群 88 例）であった。

2. *P. aeruginosa* が含まれる感染症を対象として、

CPM あるいは CFS を1日2g, 5日間投与時の効果判定では, CPM 群の有効率が CFS 群の有効率より有意に高かった。

3. *P. aeruginosa* のみを対象にしておこなった解析では, CPM 群の有効率が CFS 群の有効率に比して有意に高かった。

4. *P. aeruginosa* を含む感染において細菌尿の陰性化率は CPM 群は CFS 群より有意に高かった。

P. aeruginosa の陰性化率についても, CPM 群は CFS 群より有意に高かった。

5. 交代菌の出現については, CFS 群で *S. faecalis* の出現率が有意に高く, 全体的にも CFS 群の投与後の細菌出現率が有意に高かった。

6. 薬剤投与開始前の分離菌の MIC の比較では, CPM 群の方が CFS 群よりも MIC の低いものが多いことが認められた。

7. 副作用発現率には両群間に有意差がなく, 臨床検査値の異常化を呈した症例についても両群間に差はなかった。

以上より CPM は *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Kato M, Fukazawa M, Noguchi H, Okuda T, Komatsu T, Yano K and Mitsuhashi S: Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, 1981
- 2) Komatsu T, Okuda T, Noguchi H, Fukazawa M, Yano K, Kato M and Mitsuhashi S: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC) 1: 275~278, 1980
- 3) Nakagawa K, Koyama K, Nakatsuru N, Matsui H, Ikeda C, Yano K and Noguchi T: Human pharmacokinetics of SM-1652. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 4) 第29回, 日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムⅡ. SM-1652, 広島, 1981
- 5) 第26回, 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅡ. Cefsulodin, 1976 (東京)
- 6) 大越正秋・河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 7) 大越正秋・河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 8) 河村信夫: UTI 薬効評価基準 (第2版) の紹介と解説. 腎と透析 8: 197~204, 1980
- 9) 河村信夫: UTI 薬効評価基準 (第2版) の紹介と解説. Chemotherapy 投稿中
- 10) 五島瑳智子・小川正俊・辻 明良・金子康子・桑原章吾: 抗緑膿菌作用を主とする Cephalosporin 剤 Cefsulodin (SCE-129) の細菌学的評価. Chemotherapy 27 (S-2): 1~11, 1979
- 11) 土屋皖司・近藤正熙・永友寛司: Cefsulodin (SCE-129) の抗菌作用について. Chemotherapy 27 (S-2): 12~41, 1979
- 12) 河村信夫・大越正秋・ほか: 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
(1983年4月14日迅速掲載受付)