

外科領域における軟部組織の急性感染症にたいする
Amoxycillin (BRL2333) の二重盲検試験

柴田 清人

名古屋市立大学医学部第一外科

石山 俊次

日本大学医学部第三外科

酒井 克治

大阪市立大学医学部第二外科

石井 哲也

広島大学医学部第一外科

中沢 昭三

京都薬科大学微生物学教室

はじめに

Amoxycillin (BRL2333) は新しい合成ペニシリンでその抗菌価、抗菌スペクトラムはほぼ Ampicillin (ABPC) と同じである。内服投与により吸収が良好で ABPC と同量内服でこれの約倍量の血中濃度が得られることが判明している¹⁾²⁾。

わが国においてこの抗生剤 (Amoxycillin) の多角的検討の一部として、外科領域における臨床効果を ABPC を対照薬として 2 重盲検法により客観的に比較検討した。

I 試験方法

1) 参加した共同研究機関は、Table 1 のとおり、わが国における外科領域の化学療法の中の中心的な研究機関である 4 大学病院外科であり、起炎菌の MIC 測定は京都薬科大学微生物学教室に依頼した。

2) 対象疾患

治療の対象とした疾患は、癰、よう、瘰癧、蜂窩織炎 (皮下膿瘍、乳腺炎を含む)、感染粉瘤のような外科領域における軟部組織の急性化膿性感染症であり、対象患者の条件は年齢 16 歳以上であること、発症時期、経過の明

瞭なもの、重症基礎疾患、合併症のあるものは除く、などである。

3) 投与薬剤

Amoxycillin 250 mg (力価) と ABPC 500 mg (力価) とを外観上まったく同一のカプセルに入れ、この 2 種類を 160 症例分、乱数表によつて無作為に割りつけ、その key code を試験終了まで controller が封印して保管した。

投与法は経口投与で 1 日 3 回、上記カプセル 1 カプセルずつ、食後 30 分に通常コップに約半量の水 (約 100 cc) とともに内服させた。

投与期間は 1 週間を原則とし、本剤投与中はやむを得ない場合を除き、他の抗菌剤の併用および外科的処置をなるべく避けるようにし、万一、やむを得ない場合はその旨を記載し、効果判定の際にはこれを考慮して行なつた。

4) 起炎菌の検索

薬剤投与前、ときには投与中に菌の分離同定を行ない、Amoxycillin, ABPC に対する MIC を測定した。

Table 1

Participants :

Dept. of Surgery, Nihon University, School of Medicine
Dept. of Surgery, Nagoya City University, Medical School
Dept. of Surgery, Osaka City University, Medical School
Dept. of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
Dept. of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

II 観察および評価の方法

原則としてできるだけ起炎菌を検出し、その同定と MIC の測定を行ない、治療期間中は菌の消長を追求した。

臨床的には、発熱、発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、排膿などについて治療の経過との関係を観察した。観察はなるべく頻繁に行なうが、投与前、投与3、5日および7日後には必ず全項目についての所見を記載することにした。臨床検査としては尿の一般検査、腎機能、肝機能および一般血液検査をなるべく薬剤投与前後に実施し、さらに本剤投与による副作用についても検討した。

治療効果の判定

効果判定基準は Table 2 のように、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて記載することにし、さらに各施設代表者の出席する検討会において、症例ごとに効果判定の結果を討議、確認した。

III 対象症例の検討

1) 各臨床機関から30数例ずつ計130例の臨床例が集められ、その解析対象となつた症例の内訳は Fig. 1 のようである。そのうち、服薬中断、その他規定条件に合致しないために脱落 (drop out) した症例が18例あり、

これを除いた112例を対象として解析を行なつた。

2) 対象症例の均一性について

軟部感染症をすでに述べたように、便宜上4群に分けた。1) 癰, よう群, 2) 蜂窩織炎群 (これには乳腺炎, 皮下膿瘍, 瘰癧を便宜的にこの群に入れた) 3) 感染粉瘤群, 4) 創傷感染その他, の4群である。その薬剤別症例は Table 3 のようで、このものの分布には推計学的には有意の差は認められない。その症例構成を性

Fig. 1 Distribution of cases

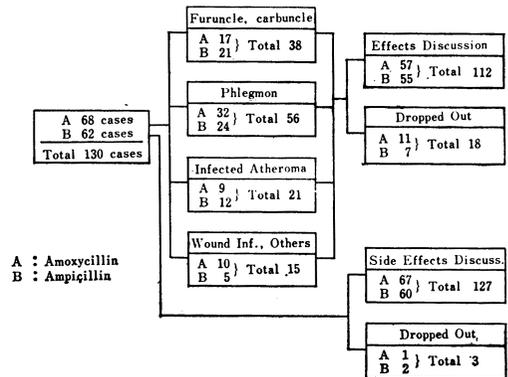


Table 2

Criteria for judgement of overall effects	
Excellent :	the main symptoms and signs completely disappeared within 3 days after the beginning of treatment
Good :	more than half of the symptoms and signs disappeared within 5 days after the beginning of treatment
Fair :	any of the symptoms and signs disappeared within 7 days after the beginning of treatment
Poor :	either none of the symptoms and signs disappeared after 7 days or aggravation was observed

Table 3 Classification of diseases

	Amoxycillin	Ampicillin
Furuncle, carbuncle	15	18
Phlegmon (including mastitis, subcutaneous abscess and paranas)	27	21
Infected atheroma	9	11
Wound infections and others	6	5
Total	57	55
Significance test	N. S.	

N. S. = Not significant

別, 年齢別, 体重別に見たものは Table 4 のとおりで, 各項目ともに N.S. (有意差なし) である。

起炎菌の証明されたものは全症例の約半分の69例, その分類は Table 5 のようである。菌陰性例とは培養試験を行なつて陰性のもので6例あり, 菌不明症例とは菌検索の行なわれなかつたもので, これが37例である。

薬剤投与前分離菌の MIC は, Table 6 のようである。

○
両薬剤の治療対象となつた症例の主要症状の程度と分布は Table 7 のようであり, この症状の両薬剤使用例の分布についてもとくに均一性の上では有意の差は認められない。

軟部感染症の治療に当たり, 明瞭に膿瘍形成の認められたものに切開, 排膿等の外科的処置を加えることなく化学療法だけで経過を観察することははなはだ困難であり, これらのものには切開, 排膿等の処置が加えられた。その分布は Table 8 のようであり, これについても Amoxycillin と ABPC との間に有意の差は認められない。

以上のように, 対象母集団の Amoxycillin, ABPC 使用群間の症例の年齢, 体重, 性別, 対象疾患, 投与前の主要症状, 検出菌の状況等について, その均一性は可能な限りの検討を行なつた結果, 推計学的に有意差はなく, 対象症例母集団が均一であることが証明された。

IV 臨床効果の総合判定

臨床効果についての総合判定は Table 9, Fig. 2 のようで, 両者の間に推計学的に有意の差は認められない。

疾患別効果についても, Table 10 のようで, 4群ともに Amoxycillin, ABPC 群について N.S. である。

主要症状別に投与3日, 5日, 7日後の治療効果を検討した結果, Fig. 3, 4 のようで, 両者の間に有意の差は認められない。

起炎菌別の臨床効果の解析は, Table 11 のようである。

なお, 除菌効果の点からも Table 12 に示すようで, 検定は N.S. である。

副作用については Table 13 のように, 2, 3の消化器障害と1例の軽い発疹を訴えた程度で重大なものはなく, 両者に有意の差は認められない。

V 結 語

各種外科的感染症に対し Amoxycillin の臨床効果を客観的に評価するため Amoxycillin の倍量含有の ABPC を対照薬として比較した結果, Amoxycillin は吸収の面からは対照薬としての ABPC の約半量でほぼ同程度の血中濃度を示すが¹⁾²⁾³⁾, 臨床的にも外科領域

Table 4 Distribution of patients

		Amoxycillin	Ampicillin
Total no. of patients		68	62
Dropped out		11	7
Patients analyzed		57	55
Out patients		56	54
In patients		1	1
Sex	male	39	39
	female	18	16
Age (year)	16—19	7	5
	20—29	20	12
	30—39	10	15
	40—49	5	7
	50—59	6	5
	60 and over	9	11
	mean	37	40
Body weight (kg)	39 and below	0	1
	40—49	2	4
	50—59	16	17
	60—69	7	5
	70 and over	4	5
	unknown	28	23
	mean	58	57
Significance test		All items indicated not significant	

Fig. 2

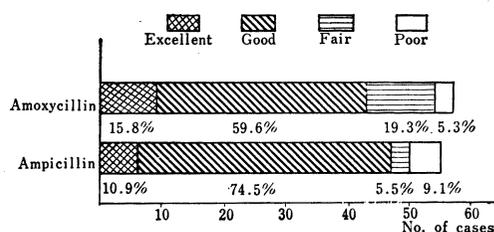


Table 5 Classification of causative bacteria

Causative bacteria	Amoxycillin	Ampicillin
<i>Staph. aureus</i>	27	18
<i>Staph. epidermidis</i>	6	8
<i>Enterococcus</i>	1	
<i>E. coli</i>	1	2
<i>Proteus mirabilis</i>		1
<i>Klebsiella</i>		1
<i>Staph. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i>	1	
<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>		1
Other gram-negative bacteria		1
<i>Aerobacter</i>		1
Total no. of cases in which bacteria isolated	36	33
No. of cases in which the culture proved negative	6	0
No. of cases with unidentified bacteria	15	22

Table 6 MIC of bacteria isolated before treatment

MIC	Amoxycillin			Ampicillin		
	Gram-positive cocci	Gram-negative bacteria	Total	Gram-positive cocci	Gram-negative bacteria	Total
≤ 0.1	4		4	3		3
0.19	2		2	1		1
0.39	2		2		1	1
0.78						
1.56					1	1
3.13	2		2	1		1
6.25	2		2		1	1
12.5	2	1	3	1		1
25	1		1	2		2
50	1		1	1		1
100	2		2	1		1
> 100	3	1	4	2	1	3

Table 7 Degree of symptoms before treatment

Symptoms		Amoxycillin	Ampicillin	Test of significance
Redness	++	34	35	N. S.
	+	20	15	
	±	2	3	
	-	1	2	
	Total	57	55	
Swelling	++	36	35	N. S.
	+	18	17	
	±	2	2	
	-	1	1	
	Total	57	55	
Drainage	++	14	11	N. S.
	+	8	13	
	±	10	3	
	-	22	24	
	Total	54	51	
Pain	++	30	30	N. S.
	+	21	20	
	±	5	3	
	-	1	2	
	Total	57	55	
Induration	+	46	46	N. S.
	-	7	7	
	Total	53	53	
Feeling of heat	+	54	48	N. S.
	-	2	5	
	Total	56	53	
Pyrexia	+	12	6	N. S.
	-	36	41	
	Total	48	47	

N. S.=Not significant

Table 8 Surgical procedure

	Amoxycillin		Ampicillin		Test of significance
	Surgically untreated	Surgically treated	Surgically untreated	Surgically treated	
Furuncle, carbuncle	6	9	13	5	N. S.
Phlegmon	12	15	11	10	N. S.
Infected atheroma	3	6	2	9	N. S.
Wound infections and others	3	3	4	1	N. S.
Total	24	33	30	25	N. S.

N. S.=Not significant

Table 9 Overall result

		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Test of significance
Amoxycillin	No. of cases	9	34	11	3	57	
	%	15.8	59.6	19.3	5.3	100	
Ampicillin	No. of cases	6	41	3	5	55	
	%	10.9	74.5	5.5	9.1	100	

N. S.=Not significant

Table 10 Results on different diseases

	Amoxycillin					Ampicillin					Test of significance
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Furuncle, carbuncle	2	11	2	0	15	2	14	1	1	18	N. S.
Phlegmon	6	14	5	2	27	3	16	0	2	21	N. S.
Infected atheroma	0	6	2	1	9	1	8	2	0	11	N. S.
Wound infections and others	1	3	2	0	6	0	3	0	2	5	N. S.

N. S.=Not significant

Table 11 Results on different causative organisms

	Amoxycillin					Ampicillin				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
<i>Staph. aureus</i>	5	15	7	0	27	3	13	1	1	18
<i>Staph. epidermidis</i>	2	5	0	0	7	1	6	0	1	8
<i>Enterococcus</i>	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0
Gram-negative organisms	0	1	0	0	1	0	4	0	3	7
Anaerobic organisms	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Organism negative	0	4	2	0	6	0	0	0	0	0
Organism undetermined	1	9	2	3	15	2	17	2	1	22
Total	9	35	11	3	58	6	41	3	6	56

Fig. 3 Progression of symptoms

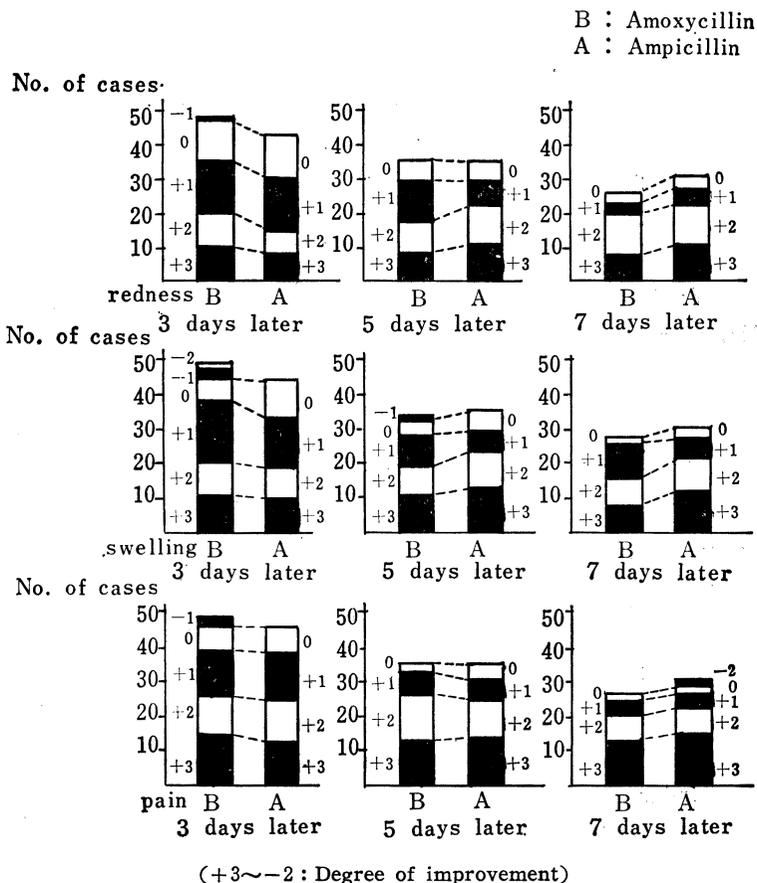


Table 12 Bacteriological results

	Amoxycillin				Ampicillin				Test of significance		
	Sterile (+)	Non-sterile (-)		Un-known	Rate of sterilization (%)	Sterile (+)	Non-sterile (-)			Un-known	Rate of sterilization (%)
		Detected organisms unchanged	Detected organisms alternated				Detected organisms unchanged	Detected organisms alternated			
Furuncle, carbuncle	12		1	1	92.3	9	1		1	90.0	N. S.
Phlegmon	13	2		1	86.7	13			2	100	
Infected atheroma	4					5					
Wound infections and others	2					1			1		
Total	31	2	1	2	91.2	28	1		4	96.6	

N. S. = Not significant

Fig. 4 Progression of symptoms

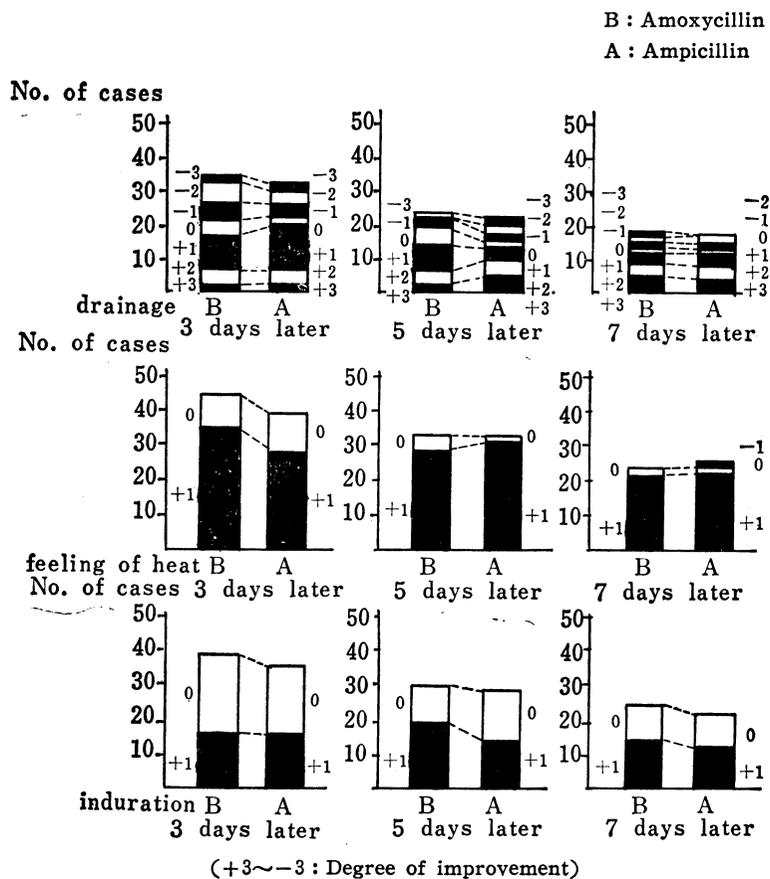


Table 13 Side effects

	Amoxycillin (No. of cases)	Ampicillin (No. of cases)	Test of significance
No. of cases without side effect	63	57	N. S.
No. of cases with side effect	4	3	
Main symptoms	Rash • Pruritis	1	0
	Abdominal pain	1	1
	Abdominal distension	1	1*
	Heartburn	1	1*
	Nausea • Anorexia	0	2*
Total no. of incidents	4	5	

* : One case had three side effects.

については、Amoxycillin は ABPC の半量で ABPC と同程度の効果を示すと考えられる結果を得た。副作用にかんしてもとくに差はなく、問題となるような障害は何も認められなかつた。

参 考 文 献

1) SUTHERLAND, R. *et al.*: Amoxycillin : a new semi-synthetic penicillin. British Medical

Journal 3 : 13~16, 1972

2) CROYDON, E. A. P. *et al.* : BRL2333, a new semisynthetic penicillin : absorption and excretion in man. Antimicrobial Agents & Chemotherapy : 427~430, 1970

3) 柴田清人他 : 外科領域における Amoxycillin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 投稿中

DOUBLE BLIND TEST OF AMOXYCILLIN (BRL2333) ON THE ACUTE INFECTION OF SOFT TISSUE IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, *et al.*

First Department of Surgery Nagoya City University,
School of Medicine

Abstract

Double blind test was performed of amoxycillin (BRL2333), using ampicillin (ABPC) as placebo, on the clinical results in surgical field.

The treated patients consisted of acute purulent infections of soft tissue, of more than 16 years of age, and the dosage of amoxycillin was 250 mg×3 per day while that of ABPC the twofold for a week as a rule.

As the results, in respect of drug absorption, a nearly same blood concentration was obtained with amoxycillin at almost a half dose of ABPC as placebo, whereas in respect of clinical practice, amoxycillin proved to demonstrate an efficacy without any statistically significant difference at a half dose of ABPC. As for the side effect, no difference was observed between two drugs, without any obstacle to be disputed.