

急性単純性膀胱炎にたいする Amoxycillin の二重盲検法による臨床成績の比較検討

石 部 知 行・仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

溝 口 勝

県立広島病院泌尿器科

(主任：溝口勝博士)

田 中 広 見

東洋工業附属病院泌尿器科

(主任：田中広見博士)

尿路感染症の治療に合成 PC 製剤が first choice の薬剤として用いられるようになってから久しく、その後各種の誘導体が今日までに提供されてきた。

今回英国ビーチャム研究所で開発された経口合成 PC 製剤である Amoxycillin (AMPC) の提供をうけ、臨床応用の機会を得たので、その概略を報告する。

研究対象ならびに方法

広島県立病院、東洋工業附属病院および広島大学医学部附属病院の泌尿器科において経験した男子 2 例を含む 36 例の急性単純性膀胱炎症例を対象とした。年齢は 20～36 才である。

これらの症例に対し二重盲検による比較を目的として Amoxycillin は 125 mg, ABPC は 250 mg を含むカプセルの何れかを 1 日 3 回毎食後 30 分に 2 カプセルずつ経口投与した。副作用を訴えるものと無効例を除いて、全例 7 日間の投薬を原則とした。

消炎剤、抗菌性薬剤、解熱剤、鎮痛剤などの併用は一切行なわなかつたが、始めから胃散または vitamin B₂ 製剤を併用したものがそれぞれ 1 例ある。

急性単純性膀胱炎の診断は中間尿の定量培養法によって細菌数が 10⁴/ml を示した 2 例を含むほか、いずれも 10⁵/ml 以上を有し、同時に自覚症状および尿顕微鏡検査所見が定型的なものに限定した。なお一部血中白血球数などから上部尿路感染症を合併していたと思われるものが 4 例含まれている。

得られた細菌は京都薬科大学中沢研究室に MIC の測定を依頼し、一部については治療に伴う変動をみた。

効果の判定は尿所見については混濁、尿蛋白量、白血球数、細菌を指標とし、治療によつて症状に改善のみられたものを有効 (+)、消失したものを著効 (++)、変化のなかつたものを無効 (-) とした。尿の培養について

は同定と同時に定量培養を行ない、起炎菌が 10³/ml 以下に減少した場合有効 (+) とし、これにいたらぬものを無効 (-) とした。自覚所見としては頻尿、排尿痛、残尿感を対象とし、軽減したものを有効 (+)、消失したものを著効 (++)、効果のみられなかつたものを無効 (-) とした。

治療効果の総合判定には以上の自覚症状および尿所見の両者が消失したものを著効 (++)、自覚症状または尿所見の何れかが消失したものを有効 (+)、何れの症状も改善しなかつたものを無効 (-) とした。効果の判定は投与開始後 4～5 日目、8 日目の 2 回について行ない、さらに中止後 7 日目 (投与開始後 15 日目) に再発の有無を検討した。なお治療中事故などで結果の判定できないものを脱落症例とし、以上の効果判定は開封前に決定した。

副作用については使用薬剤にもとずくと思われるものをあげるとともに、1 部の症例については血液および血液生化学的所見をその前後について比較した。ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数および血清蛋白量については 10%、GOT、GPT、アルカリ性フォスファターゼ、総コレステロールおよび BUN 値については 20% 以上の変動をもつて有意の増減とみなした。アレルギー反応の出現した場合はただちに投薬を中止し、胃腸障害などの軽症副作用については症状の程度に応じて対処した。

研究 成 績

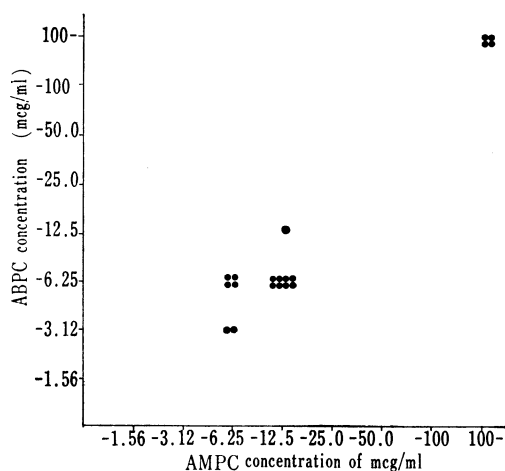
I 抗菌力 (Table 1, Fig. 1, 2)

MIC を ABPC と対比した結果は Table 1 のとおりで、*E. coli* では治療前 21 株中 15 株が 12.5 mcg/ml 以下にあつたのに対し、*Klebsiella* の 3 株では 2 株が 100 mcg/ml 以上を示した。

ABPC と Amoxycillin の感受性相関を *E. coli* につ

Table 1 Minimum inhibitory concentration of ABPC and AMPC against some microbes obtained from patients

Microbe	Group	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)							
		~1.56	~3.12	~6.25	~12.5	~25	~50	~100	100~
<i>Klebsiella</i>	ABPC			1					2
	AMPC		1						2
<i>E. coli</i>	ABPC		2	12	1				4
	AMPC			6	9				4
<i>Proteus</i>	ABPC	1		1		1			
	AMPC	1	1	1					
<i>Enterococcus</i>	ABPC				1				
	AMPC				1				

Fig. 1 Comparative study on minimum inhibitory concentration of *E. coli* obtained from patients to ABPC and AMPC

いてみると Fig. 2 のとおりで、後者が前者の大約 1/2 を示した。

治療にともなう MIC の変動をみると Fig. 2 のとおり、*E. coli* の 3 株中 2 株で明らかな増大があつたが、ABPC 投与群と AMPC 投与群との間に明らかな差を認めなかつた。

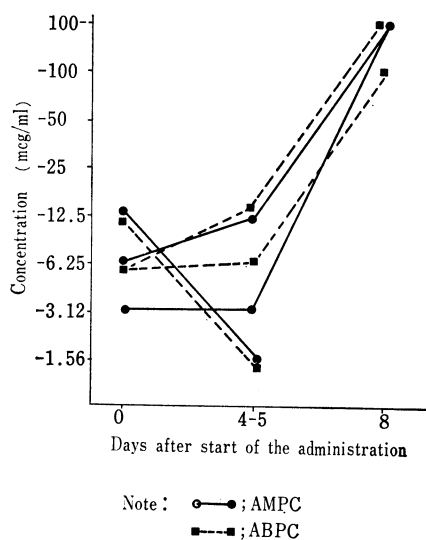
Ⅱ 臨床成績

a) 自覚症状に対する効果 (Table 2)

4~5日目, 8日目のいずれにおいても両者に差を認めなかつた。また15日目 ABPC 投与の 1 例で8日目に一時消失していた頻尿, 残尿感を再度訴え有効(+)となつたが, 他の所見からみて再発とはみられなかつた。

b) 尿所見に対する効果 (Table 3)

両群に本質的な差はいずれの時点においてもみられな

Fig. 2 Alteration of minimum inhibitory concentration of *E. coli* caused by administration of ABPC or AMPC

かつた。

c) 起炎菌別治療効果 (Table 4)

治療開始後 4~5 日目に ABPC 群では17例中15例, AMPC 群では19例中16例に効果がみられ, 8日目を含め両群に差を認めなかつた。

d) 総合所見に対する効果 (Table 5)

4~5日目は ABPC 投与群では17例中13例, AMPC 投与群では19例中16例に効果がみられ, 8日目にはそれぞれ16例中14例, 17例中16例に効果がみられ, 両群に明らかな差を認めなかつた。

e) 再発について (Table 6)

副作用などによって 7 日間の投与を行なっていない症例を除いた場合, 全例再発を認めなかつた。なお AM-

Table 2 Effectiveness of ABPC and AMPC on subjective symptoms

Symptom	Drug	4~5 days after				8 days after				15 days after			
		No. of cases	++	+	-	No. of cases	++	+	-	No. of cases	++	+	-
Pollakiuria	ABPC	17	13	3	1	16	14	2	0	14	13	1	0
	AMPC	19	11	7	1	17	15	2	0	16	16	0	0
Painful urination	ABPC	17	13	3	1	16	15	1	0	14	14	0	0
	AMPC	19	13	4	2	17	15	2	0	16	16	0	0
Residual sensation	ABPC	17	11	5	1	16	14	2	0	14	13	1	0
	AMPC	18	8	9	1	16	13	3	0	16	16	0	0

Note : ++; Effective +; Fair -; Poor

Table 3 Effectiveness of ABPC and AMPC on urinary findings

Finding	Drug	4~5 days after				8 days after				15 days after			
		No. of cases	++	+	-	No. of cases	++	+	-	No. of cases	++	+	-
Turbidity	ABPC	17	10	6	1	16	15	1	0	14	14	0	0
	AMPC	19	14	3	2	17	16	1	0	16	15	1	0
Protein	ABPC	17	14	2	1	16	16	0	0	14	14	0	0
	AMPC	18	16	2	0	16	16	0	0	15	15	0	0
Pus	ABPC	17	9	7	1	16	14	2	0	14	13	1	0
	AMPC	19	11	6	2	17	15	1	1	16	15	1	0
Bacilli	ABPC	16	11	4	1	15	14	1	0	13	12	1	0
	AMPC	19	14	3	2	17	15	1	1	16	16	0	0

Table 4 Effectiveness of ABPC and AMPC on microbes obtained from patients

Microbe	Drug	4~5 days after			8 days after			15 days after		
		No. of cases	+	-	No. of cases	+	-	No. of cases	+	-
<i>E. coli</i>	ABPC	13	12	1	12	12	0	2	2	0
	AMPC	15	13	2	13	13	0	3	3	0
<i>Proteus</i>	ABPC	2	1	1	2	1	1	0	0	0
	AMPC	2	2	0	2	2	0	1	1	0
<i>Klebsiella</i>	ABPC	1	1	0	1	1	0	0	0	0
	AMPC	1	0	1	1	0	1	0	0	0
<i>Enterococcus</i>	ABPC	1	1	0	1	1	0	0	0	0
	AMPC	1	1	0	1	1	0	1	1	0

Note : +; Effective -; Not effective

PC 投与の1例は下痢のため3日で投薬を中止したが、その後15日目にいたつても再発なく全治した。以上から再発の割合についても両群に本質的な差はみられなかった。

f) 副作用について (Table 7)

ABPC 投与の17例中1例で投薬4日目に下痢がみられたが、継続投与に支障はなかった。AMPC 投与の1例に投薬4日目から口唇シビレ感があり、投薬を中止、また3例で悪心、下痢を訴えたが、下痢の1例を除く2例ではそのまま治療を継続した。

Table 5 Clinical result of ABPC and AMPC

Group	4~5 days after				8 days after			
	No. of cases	++	+	-	No. of cases	++	+	-
ABPC	17	9	4	4	16	12	2	2
AMPC	19	9	7	3	17	14	2	1

Table 6 Effectiveness of ABPC and AMPC on recurrence

Group	No. of cases examined	No. of cases not recorded	No. of cases without recurrence
ABPC	17	3	14
AMPC	19	3	16

Table 7 Occurrence of side effects of ABPC and AMPC

Side effect	Group	No. of cases examined	No. of cases accompanied by side effect
Numbness of the lip	ABPC	17	0
	AMPC	19	1
Gastrointestinal trouble	ABPC	17	1
	AMPC	19	3

g) 臨床検査成績に対する影響について (Table 8, 9)
Amoxycillin 投与群で Hb の増加したものが 9 例中 2 例, 白血球数の減少したものが 9 例中 4 例にみられ, ABPC 投与群では 10 例中 1 例で白血球数の減少がみられたが, いずれも正常域への変動であつた。

血液生化学値の変動もまず正常域での変動を示し, 異常をきたす割合は両群に差をみとめなかつた。

考 按

Amoxycillin は ABPC と同様広範囲の抗菌スペクト

ラムをもつ酸に安定な経口ペニシリン製剤で, ABPC と同量の内服により約 2 倍の血中濃度を示すことが知られている。

Amoxycillin の各種 Gram 陽性菌および陰性菌に対する抗菌力は ABPC のそれと大差はないといわれてきた¹⁾のに対し, 今回少数例の検討であるが, *E. coli* に対しては Amoxycillin は ABPC に比し多くの場合 1 段階高い MIC を示した。

同量を経口投与した場合 Amoxycillin は ABPC に

Table 8 Influence of ABPC and AMPC on laboratory findings (I)

Finding	Group	No. of cases tested	No. of cases undergone change		
			less than 10%	more than 10%	
				increased	decreased
Hematocrit	ABPC	10	10	0	0
	AMPC	9	9	0	0
Hemoglobin	ABPC	10	10	0	0
	AMPC	9	7	2	0
RBC	ABPC	10	10	0	0
	AMPC	9	9	0	0
WBC	ABPC	10	9	0	1
	AMPC	9	5	0	4
Total protein	ABPC	11	11	0	0
	AMPC	13	13	0	0

Table 9 Influence of ABPC and AMPC on laboratory findings (II)

Finding	Group	No. of cases tested	No. of cases undergone change		
			less than 20%	more than 20%	
				increased	decreased
GOT	ABPC	11	8	2	1
	AMPC	13	12	0	1
GPT	ABPC	11	9	1	1
	AMPC	13	10	1	2
Alk. ptase	ABPC	10	8	1	1
	AMPC	13	10	1	2
BUN	ABPC	11	9	2	0
	AMPC	13	11	1	1
Cholesterol total	ABPC	2	1	1	0
	AMPC	6	6	0	0

比し2倍の血中濃度を示すことが知られ^{2, 3)}, 今回の実験でも ABPC に比し1/2量の投与が行なわれた。自験例では Amoxycillin の MIC が ABPC に比し高かったことからして治療効果の不利が考えられたが, ほぼ同様の臨床成績が得られた。これは尿中回収率が ABPC に比し高いことと関係あると考えられ, 尿路感染症の治療にとって Amoxycillin は有用な薬剤の1つであるといえる。

ABPC はアレルギー性のものを除けばみるべき副作用のもつとも少ない薬剤の1つであるが, 今回の Amoxycillin についての検討で, ABPC のそれとの間に症状および頻度において本質的な差のみられなかったことからして, Amoxycillin もアレルギー性の反応に注意すれば, まず副作用のことを考慮せずに投与できる薬剤の1つと考えられる。

結 語

急性単純性膀胱炎36例に対し Amoxycillin の二重盲

検法による臨床比較実験を行ない, 次の成績を得た。

1. *E. coli* 13株の MIC は ABPC は 6.25 mcg/ml, Amoxycillin は 12.5 mcg/ml 以下を示すものが多かった。

2. Amoxycillin 1日0.75gの投与は ABPC 1.5gの投与と大略対比できる臨床効果を得た。

3. 副作用の頻度, 種類は ABPC のそれと大略同様であった。

文 献

- 1) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*-1970: 411~415, 1971
- 2) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: *ibid.*: 423~426, 1971
- 3) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND: *ibid.*: 427~430, 1971

DOUBLE BLIND TRIAL TO COMPARE ABPC AND AMOXYCILLIN IN
THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE
SIMPLE CYSTITIS

TOMOYUKI ISHIBE and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

MASARU MIZOGUCHI

Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital

HIROMI TANAKA

Department of Urology, Toyo-Kogyo Hospital

In order to test the value in urinary infection, a double blind trial was carried out using ABPC and amoxycillin, and the following results were obtained.

1. MIC of *E.coli* was usually shown 6.25 mcg/ml for ABPC and 12.5 mcg/ml for amoxycillin, respectively.

2. Clinical effectiveness was obtained from oral dosage of 0.75g of amoxycillin per day, and it was almost corresponded to that from 1.5g of ABPC.

3. Frequency and character of side effect caused by amoxycillin were generally the same to those observed by ABPC.