

## 急性単純性膀胱炎における Amoxycillin および Ampicillin の二重盲検試験法による臨床比較成績について

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科

Beecham 社研究所で開発された Amoxycillin は Ampicillin (以下, ABPC と略称) の側鎖のベンゼン核の para 位に水酸基を導入したもので, 抗菌力は ABPC と酷似しているが, ヒトにおける吸収性については ABPC と同量の内服で約 2 倍量の血清中濃度上昇が認められるという。

このような内服時ヒトでの血清中濃度上昇における Amoxycillin の ABPC に対する優位性が臨床治療にどのような影響を与えるかを, 急性単純性膀胱炎を対象として, 経口投与による ABPC 常用量とその半量の Amoxycillin とで二重盲検試験を行なつて比較検討したので報告する。

研究機関: 本実験に参加した研究機関は下記の 5 機関である。

京都第二赤十字病院泌尿器科

神戸大学医学部泌尿器科

広島大学医学部泌尿器科

久留米大学医学部泌尿器科

国立熊本病院泌尿器科

実験期間: 1972年10月から1973年3月までの約6カ月間である。

実験対象: 比較試験対象は前述のように急性単純性膀胱炎症例で, Table 1 に示す範囲のものに限った。

Table 1 Subjects of the experiment

1. Patients of acute simple cystitis
2. In- and out-patients (irrespective of sex)
3. Excluded children under 10 years of age
4. Excluded pregnant or lactating women
5. Excluded cases of which history is unknown before the beginning of the present treatment, and cases which were treated already with antibiotic before visiting the hospital
6. Excluded cases which have a history of penicillin hypersensitivity

### 実 験 方 法

試験薬剤と投与方法: Amoxycillin 1カプセル 125 mg, ABPC は前者の2倍内容量の1カプセルとし, それらの被験薬の18カプセル(3日分)および24カプセル(4日分)をそれぞれ薬袋に入れ, 用法およびカプセル数量(3または4日分)を表示して, その3および4日分の薬袋をさらに大きな袋に入れて7日分とし, これを1症例分として, あらかじめ第3者のコントローラーにより乱数表を用いて1症例分ごとに無作為に Amoxycillin または ABPC を割付けて, 一連番号を付したものを番号順に患者に投与することとした。

なお, 第3者のコントローラーとしては大阪市立大学医学部の塩田教授に Key Code を保管していただくこととし, さらに Amoxycillin および ABPC の識別不能性, 無作為割付, 開封後のデータ不変更および統計処理の公平性などの保証をお願いした。

また, 本実験開始前, 患者ごとに, 本実験が既知抗生物質である ABPC とそれに酷似した Amoxycillin との二重盲検試験法による治療実験であることへの了解と承諾を得たことはいうまでもない。

投与用量: 8時間ごと2カプセル1日6カプセル(3分服)計7日間投与することとし, 試験薬は実験開始時に3または4日分を, さらに次の再診時に4または3日分を投与した。

また, 併用薬剤はできるだけ使用しないこととし, ことに, 他の抗生物質またはサルファ剤との併用例は実験対象例から除外した。

症状経過観察方法: 初診日と投薬4または5日目(再診日)および8日目(3診日)にそれぞれ Table 2 に示すような項目基準に従がつて自覚および他覚所見を観察して, それぞれでの観察日ごとの各項目成績をあらかじめ配布した所定の臨床調査表に各症例ごとに記録することとした。

また, 有効例については15日目(投薬終了1週間後)に再発の有無をも観察記録することとした。

Table 2 Items of the observation

1. Subjective symptoms: Pollakiuria, miction pain, sensation of residual urine
2. Objective symptoms (urine):  
Macroscopical findings, protein  
Microscopic test of sediment—leukocytes, bacteria  
Bacteria isolated from culture—identification, count, MIC, sensitivity
3. Other clinical tests required
4. Presence of relapse (on 15th day)
5. Presence of side effect

なお、初診時または投薬前にでき得る限り膀胱鏡検査などを行なつて、非特異性細菌性の急性単純性膀胱炎であることを確認したことはいうまでもない。

薬効評価:

1) 治療効果の判定は Table 3 に示す基準に従がつて投薬 4 または 5 日目および 8 日目にそれぞれ判定した。

Table 3 Criteria for therapeutic effectiveness

Assessment of therapeutic effectiveness on 4th or 5th day, and 8th day
Marked: Remission of subjective symptoms and urinary abnormalities
Effective: Remission of either of them
Failure: Remission of neither of them

判定はまず、各症例ごとに投薬終了後各主治医が再診および 8 診日ごとの判果判定を行なつてその成績を記録し、ついで全実験終了時、Key 開封前に各研究機関代表者が集まつて、各症例ごとにさらに検討を加えて総合効果判定を付し、それらを最終判定成績として記録した。

2) 再発の検討は前述したように、有効例について投薬終了後 1 週間の 15 日目来院時に行なつた。

3) 脱落症例の決定は Table 4 のような基準に従がい、いずれも Key 開封前に各研究機関代表者が集まり、各症例について協議検討して行なつた。

データの解析方法: 実験終了後、各研究機関代表者が

Table 4 Criteria for dropout

Regarded as dropout were:

1. No visit hospital during treatment
2. Insufficient record. When aggravation necessitated substitution for other drugs, the patient was regarded not as dropout but as "failure".
3. Presence of particular primary disease.
4. Presence of other problems.

集まつてコントローラーにより Key を開封してもらつた上で、各自の症例の臨床調査表をそれぞれ Amoxycillin 投与群と ABPC 投与群とに分けて各観察項目や総合判定の成績など集計し、両薬剤投与群の臨床成績について比較検討したのであるが、両薬剤投与群間での対象症例の背景特性(年齢、性および投薬開始時の症状の程度など)の均質性、治療開始後ある特定時期における改善度(投薬後 4 または 5 日目および 8 日目の薬効評価)や重症度(投薬後 4 または 5 日目および 8 日目の各症状の推移)および副作用出現率などの比較検定は 2×2 分割表あるいは MANN-WHITNEY U 検定を用いて行ない、それらの解析数値や比較検定方法および結果についてはそれぞれコントローラーの認証をうけた。なお、これらの両薬剤投与群間の成績の解析比較は原則として 5% の有意水準で検定し、両群間に有意差のない場合は検定結果記載項目に N.S. と記入し、他方、有意差のある場合はその旨を明記して各%値を記入することとした。

#### 実験成績

実験解析対象:(Table 5)

Table 5 にも示すように、脱落症例を含め、いちおう本実験の対象となつた全症例数は 160 例で、その内訳は結果的には Amoxycillin 投与群(以下、投与を略す)79 例と ABPC 投与群(以下、投与を略す)81 例である。

これらのうち、脱落症例は結果的には Table 5 または Table 6 にも示すように Amoxycillin 群 5 例、ABPC

Table 5 Subjects analyzed

Total cases	Amoxycillin	79	Analyzed cases	Amoxycillin	74
	Ampicillin	81		Ampicillin	74
	Total	160		148	
				Dropout cases	Amoxycillin 5 Ampicillin 7 12
			Patients examined for side effects	Amoxycillin 76 Ampicillin 78 154	
			Dropout cases due to side effects	Amoxycillin 3 Ampicillin 3 6	

Table 6 Items of dropout cases

Reason of dropout	Amoxycillin	Ampicillin
Combined with rifampicin	1	
Course unknown because treated at other department	1	
Course unknown because the administration stopped due to side effect		4
Not visited hospital	3	3

群7例, 計12例で, そのため実際に解析の対象例となり得たものは Amoxycillin 群 74例, ABPC 群 74例, 計 148例である。

なお, 脱落症例の脱落理由については Table 6 に記したとおりである。

また, 副作用の有無を検し得た症例は Amoxycillin 群 76例, ABPC 群 78例, 計 154例である。

### I 対象均質性の検討:

#### 1) 症例構成; (Table 7)

対象疾病の性格もあつて, 性的には両群とも圧倒的に女性が多く, 20~40才代が多数をしめ, しかも, 外来症例が大多数をしめていた。

対象の選択上, 合併症を有する症例の少ないのは当然であるが, やむを得ず併用薬を用いたものなどとともに, 薬効評価上全般に影響を与えないと考えられた症例だけを Key 開封前に協議後対象にそれぞれ含めたものであつて, 合併症および併用薬の内訳は表の下に記したとおりである。

発病後来院までの日数を表のように3区分して比較してみたが, 3日以内が Amoxycillin 群 51.85%, ABPC 群 52.70%とそれぞれ過半数をしめていた。

また, 表示していないが, 体重別では両群とも大多数が 45~60 kg の範囲内であつた。

なお, 表中各項目での不明症例は未記録症例を指すもので, 本表以外でもこの調査表項目未記録のため不明と

表示したものが散見されるが, しかし, それぞれとも全体に対してはいずれも小数であつて, 統計解析上問題となるほどではなかつた。

症例構成上では, 各項目とも統計学的解析上両群間に有意差はなかつた。

#### 2) 初診時症状の比較; (Table 8)

各症状項目がすべて未記録のものは当然最初から脱落症例として対象から除外すべきであつたが, 本実験例ではそのようなものはなかつた。ただ, 部分的に未記録ではあつたが, 比較判定評価上, 全体に影響をおよぼさないと判断された症例は対象例として取扱つた。

Amoxycillin 群と ABPC 群との間に, 初診時の自覚および他覚症状のいずれの項目でも有意差はみられなかつた。

#### 3) 初診時尿培養分離菌と菌数および感受性;

##### A) 尿培養分離菌; (Table 9)

同定を行なうことができず, やむを得ず染色形態的の区別だけで菌種の不明確な症例が Amoxycillin 群に2例, ABPC 群に4例, 計6例みられたが, 薬効評価比較上では菌未同定例でも検討対象となり得るとして実験終了後 Key 開封前に協議の上, いちおう対象症例として扱うこととした。

急性単純性尿路感染症の最近の一般的傾向と同様に, 本実験対象例でも尿培養分離菌の菌種別分布ではグラム陰性桿菌の単独分離が両群ともに圧倒的多数みられた。

Table 7

Drug	No. of patients	Sex		Age						In- and out-		
		M	F	13~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~82	In-	Out-	Un-known
Amoxycillin	74	5	69	2	18	23	17	8	6	2	69	3
Ampicillin	74	7	67	3	25	17	13	11	5	0	71	3
Statistical result		N. S.		N. S.						N. S.		

Drug	No. of patients	Complication			Duration				Drug combined		
		+	-	Un-known	~3	4~7	8~14	Un-known	+	-	Un-known
Amoxycillin	74	3	65	6	38	26	4	6	2	68	4
Ampicillin	74	1	71	2	39	19	5	11	8	63	3
Statistical result		N. S.			N. S.				N. S.		

#### Items of complicated diseases :

Amoxycillin 3 : post operation of vesicovaginal fistula 1, after gynecological operation 1, urethritis 1  
Ampicillin 1 : acute pyelonephritis

#### Items of combined drugs :

Amoxycillin 2 : antiphlogistics 2  
Ampicillin 8 : antiphlogistics 8

Table 8 Comparison of symptoms on first visit

Symptom		Drug group	Amoxycillin	Ampicillin	Statistical results	
Subjective symptom	Pollakiuria	60 min. >(++)	50	49	N. S.	
		60 min. <(+)	22	22		
		None (-)	1	3		
Uncertain		1	0			
Subjective symptom	Miction pain	(++)	66	67	N. S.	
		(+~±)	2	2		
		(-)	3	2		
		Uncertain	3	3		
Subjective symptom	Sensation of residual urine	(++)	64	66	N. S.	
		(+)	1	1		
		(-)	4	4		
		Uncertain	5	3		
Objective symptom (urine)	Macroscopic findings	Turbidity (++)	68	70	N. S.	
		Turbidity (+)	2	3		
		Clarity (-)	1	0		
		Uncertain	3	1		
	Protein	≧30 mg (++)	21	22	N. S.	
		Trace (+)	32	35		
		None (-)	15	15		
		Uncertain	6	2		
	Sediment	WBC	Countless	56	48	N. S.
			1~20/field (+)	18	26	
			Uncertain	0	0	
		Bacteria	Countless	32	37	N. S.
1~20/field (+)			34	31		
None (-)			7	5		
Uncertain			1	1		

その中でも、*E. coli* は単独分離例に限つてみても、Amoxycillin 群47例(82.45%)、ABPC 群46例(75.40%)といずれの群でも他菌種に比して際立つて多かつた。

なお、尿分離菌陰性例の出現率はたまたま両群とも似たような数値を示しているが、いずれも尿沈渣鏡検時には細菌の認められたもので、一般臨床上の尿培養処理時に時としてみられることと同様で、おそらくは培養までの尿処理状態、培養操作上のミスあるいは培地条件の不適合などの理由により、いちおう尿からの菌培養分離がみられなかつたものと解釈して、薬効評価上では分離菌陰性であつてもほかの自覚および他覚症状変化で判定は可能であるとして対象例に含めた。

初診時尿培養分離菌構成の比較でも両群間に有意の差はなかつた。

#### B) 分離菌菌数; (Table 10)

結果的には、Amoxycillin 群62例、ABPC 群63例、計125例に菌数計算が行なわれた。このうち、 $10^5$ 以上の菌数を示した症例は前者群で55例(88.70%)、後者群では54例(85.71%)であつた。

$10^4$  またはそれ以下のものをも含めて両群について比較検定を行なつたが、有意の差はみられなかつた。

#### C) Ampicillin Disc 感受性; (Table 11)

初診時尿分離菌で、ABPC Disc を用いての感受性検査を行ない得たものは Amoxycillin 群で52例、ABPC 群では60例であつて、それら両群の ABPC Disc での成績については有意差はなかつた。

#### D) MIC 分布; (Table 12 および 13)

結果論的になるが、Amoxycillin 群で初診時尿分離菌の Amoxycillin MIC を測定し得たものは44例、同様に、ABPC 群で ABPC MIC を測定し得たものが49

Table 9 Organisms isolated from urine culture on first visit

Organisms		Drug group	Amoxycillin	Ampicillin	Statistical results	
Single isolates	Rod	<i>E. coli</i>	47	46	N. S.	
		<i>Klebsiella</i>	3	2		
		<i>Prot. mirab.</i>	6	6		
		<i>Prot. vulg.</i>		1		
		<i>Proteus</i>		1		
		<i>Pseudomonas</i>		1		
		G(-)rod.	1	4		
		Total	57	61		
	Cocci	G(-)Diplococcus	1			
		<i>Staph. aur.</i>	3	2		
		<i>Enterococcus</i>	1	1		
		Total	5	3		
	Mixed isolates	<i>E. coli</i> + <i>Kleb.</i>				1
		<i>E. coli</i> + <i>Pseud.</i>				1
<i>Kleb.</i> + <i>Pr. mir.</i>		1				
<i>E. coli</i> + <i>St. epid.</i>			1			
<i>E. coli</i> + <i>Entero.</i>		1				
Total		2	3			
(-)		8	7			
Unidentified		8	7			
Total		74	74			

Table 10 Number of organisms isolated from urine

Bacterial counts	Drug group	Amoxycillin	Ampicillin	Statistical results
$\geq 10^6$		55	54	N. S.
$\leq 10^4$		7	9	
Total		62	63	

Table 11 Sensitivity to ampicillin disc of urinary isolated organism (before treatment)

Sensitivity	Antibiotic	++	+	-	Total	Statistical results
Amoxycillin		28	6	6	12	N. S.
Ampicillin		25	10	10	15	

Table 12 MIC distribution on all organisms isolated from urine culture on first visit

MIC (mcg/ml)	Amoxycillin	Ampicillin
<0.1	3	1
0.1		2
0.2	2	2
0.39	4	5
0.78	1	4
1.56	1	3
3.13	7	6
6.25	10	12
12.5	9	6
25	1	2
50		1
100		1
>100	6	4
Total	44	49

Table 13 MIC distribution on *E. coli* isolated from urine culture on first visit

MIC (mcg/ml)	Amoxycillin	Ampicillin
<0.1		
0.1		1
0.2		1
0.39	1	3
0.78		1
1.56		1
3.13	4	6
6.25	7	9
12.5	6	4
25		
50		
100		
>100	5	3
Total	23	29

例あつた。

Table 12 に示すように、両群ともおよそ似たような分布状態を示し、6.25 mcg/ml の所で1つのピークを示し、ついで100 mcg/ml 以上の所で小さなピークを作つて、一般急性尿路感染症の尿分離の MIC 分布と似た形を示していた。これらについては統計学的解析は試みなかつた。

また、これらのうちから *E. coli* に関するものだけを取上げてみると、Table 13 にも示すように、Amoxycillin 群は23例、ABPC 群では29例で、それぞれの薬

剤への感性が測定されている。その分布波形は前述の場合と同様で、両群とも6.25 mcg/ml の所で1つのピークが、さらに離れて100 mcg/ml の所に今1つのピークがみられている。これについても統計学的解析は試みていない。

以上、対象の均質性について各項目に分けて検討を行なつた結果、すでに述べたように、統計学的解析を試みた項目ではいずれも両薬剤投与群間に有意の差を認めず、その均質性が保証された。

## II 薬剤効果総合判定：

### 1) 総合判定成績比較；(Table 14 A および B, Table 15)

前掲した Table 3 の判定基準に従がつて、投薬後4～5日目(再診日)および8日目(3診日)にそれぞれ効果判定をしたものを両薬剤投与群に分けて比較検討した。

何かの都合で投薬後4～5日目ないし8日目に来院しないか、または副作用などで服薬を中止したため、それぞれの診察時期での効果判定が不能となつて一時的な脱落例として取扱つた症例は表示するとおりである。すなわち、これらの一時的脱落症例は投薬後4～5日目か8日目のどちらかのいつぼうでは来院して、効果判定対象となり得たもので、前の Table 5 または 6 に示した、まったく対象から除外しなければならなかつた脱落例とは異なるものである。

著効例についてだけみるならば、4～5日目(A)は両群とも60%弱であるが、8日目(B)ではともに80%内外を示して、両群間に有意差は認められない。もちろん、有効以上の効果については4～5日目(A)でも、また8日目(B)でも両群間に有意差はみられなかつた。

また、Table 15 は Table 14 の成績を両薬剤投与群と効果判定日に分けてグラフにして比較したものである。

### 2) 初診時尿分離菌別効果比較；(Table 16 および Table 17)

Table 16 および 17 は初診時尿分離菌別に各薬剤の治療効果成績を薬剤投与群と判定日に分けて比較検討したものである。

また、表中で判定不能としてあげた症例数は、前述もしたように他の判定日では判定可能であつたが、その時点では判定不能の一時的な脱落症例数を示したものである。

単独分離菌の大多数をしめる *E. coli* についてみると、一時的脱落例もあつて必ずしも正確だとはいいかねるが、8日目判定可能例で無効のものは、Amoxycillin 群で5.1%、ABPC 群では4.6%にすぎず、両群とも有効以上の成績は高率であつた。

Table 14 Results of general judgment of drug efficacy

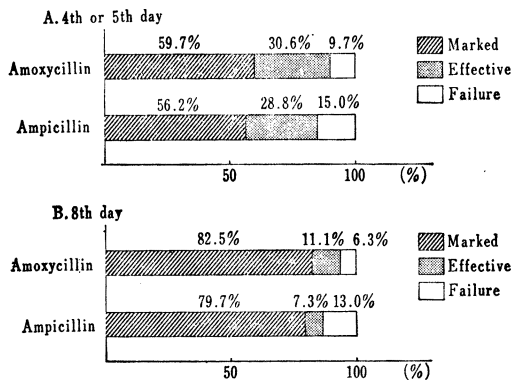
## A. 4th or 5th day

Effects Drug group	Analyzed case			Total	Dropout
	Marked	Effective	Failure		
Amoxycillin	43 (59.7%)	22 (30.6%)	7 (9.7%)	72	2
Ampicillin	41 (56.2%)	21 (28.8%)	11 (15.0%)	73	1
Statistical results	N. S.				

## B. 8th day

Effects Drug group	Analyzed case			Total	Dropout
	Marked	Effective	Failure		
Amoxycillin	52 (82.5%)	7 (11.1%)	4 (6.3%)	63	11
Ampicillin	55 (79.7%)	5 (7.3%)	9 (13.0%)	69	5
Statistical results	N. S.				

Table 15



これに反して、従来から ABPC 耐性が多いといわれる *Proteus* 属や *Klebsiella* あるいは *Pseudomonas* などの分離は少なかつたが、それらの菌での無効のものが両群とも同じように散見された。

これらの分離菌別効果比較では、4～5日目、8日目の再判定日においても両群間での有意差は認められなかつた。

## 3) 尿分離菌の推移比較; (Table 18)

初診時尿分離菌のうち、 $10^5$  以上のものについて各菌種ごとに、各効果判定日について両薬剤投与群での菌の消失などの推移を比較検討したものである。

前述もしたように、判定日ごとに一時的脱落をみる症

例もあるので、再診日より8診日と消失率が必ずしも逐次的に上昇はしていないが、統計学的解析上では両群間に有意差はなかつた。

なお、両薬剤投与群で判定4～5日目に各1例および8日目に各2例ずつ菌交代を示したものがみられたが、これらの菌交代状況は Table 19 に示すとおりである。

また、Table 13 でも示した *E. coli* で両群それぞれの薬剤の MIC を測定し得た症例 (Amoxycillin 群23例, ABPC 群29例) について、MIC 別の効果を判定日ごとに分けて観察した成績が、Table 20 および Table 21 である。

統計的解析は試みなかつたが、臨床効果成績は両群とも MIC 値におよそ並行的であつた。

## 4) 症状の推移比較; (Table 22 および 23, Fig. 1 および 2)

初診日 (投薬開始前) にみられた自覚および他覚症状の投薬開始後の推移を効果判定日ごとに両投与薬剤群に分けて比較検討した。

Table 22 は自覚症状について、Table 23 は他覚症状について、それぞれ各症状変化を数値で示して比較したものである。

いずれの症状項目も統計学的解析上では両群間に有意差はなかつた。

なお、Fig. 1 および Fig. 2 はそれぞれ Table 22 および Table 23 の成績変化を図示したものである。

Table 16 Effectiveness on organisms isolated from urine on first visit

Organisms		Drug group		Amoxicillin						Ampicillin				Statistical results
		Effects		Marked	Effective	Failure	Total	Unknown	Marked	Effective	Failure	Total	Unknown	
Single isolates	<i>E. coli</i>		31	10	5	46	1	28	14	3	45	1	N. S.	
	<i>Klebsiella</i>		2		1	3		1	1		2			
	<i>Prot. mirab.</i>		4	2		6		2	3	1	6			
	<i>Prot. vulg.</i>									1	1			
	<i>Protens</i>									1	1			
	<i>Pseudomonas</i>									1	1			
	G (-) rod		1				1		2		4			
	Total		37	13	6	56	1	33	20	7	60	1		
	Cocci	G(-) <i>Diplococcus</i>			1		1							
		<i>Staph. aur.</i>		1	2		3		2			2		
<i>Enterococcus</i>				1		1		1			1			
Total			1	4		5		3			3			
Mixed isolates		<i>E. coli</i> + <i>Kleb.</i>							1			1		
	<i>E. coli</i> + <i>Pseud.</i>							1			1			
	<i>Kleb.</i> + <i>Pr. mir.</i>				1	1					1			
	<i>E. coli</i> + <i>St. epid.</i>			1		1					1			
	<i>E. coli</i> + <i>Entero.</i>			1	1	2		2	1		3			
Total		4	3		7	1	3		4	7				
(-)														
Unidentified		1	1			2								
Total		43	22	7	72	2	41	21	11	73	1			



Table 17 Effectiveness on organisms isolated from urine on first visit

Organisms		Drug group		Amoxycillin						Ampicillin				Statistical results
		Effects	Marked	Effective	Failure	Total	Unknown	Marked	Effective	Failure	Total	Unknown		
Single isolates	Rod	<i>E. coli</i>	34	3	2	39	8	37	4	2	43	3	N. S.	
		<i>Klebsiella</i>	2		1	3		2			2			
		<i>Prot. mirab.</i>	5	1		6		4		1	5	1		
		<i>Prot. vulg.</i>								1	1			
		<i>Proteus</i>								1	1			
		<i>Pseudomonas</i>								1	1			
		G (-) rod								1	1			
Total	41	4	3	48	9	47	4	6	57	4				
Mixed isolates	Cocci	G(-) <i>Diplococcus</i>	1			1		2			2			
		<i>Staph. aur.</i>	2	1		3		1			1			
		<i>Enterococcus</i>	1			1		1			1			
		Total	4	1		5		3			3			
		<i>E. coli</i> + <i>Kleb.</i>							1			1		
Unidentified	Total	<i>E. coli</i> + <i>Pseud.</i>			1			1			1			
		<i>Kleb.</i> + <i>Pr. mir.</i>							1		1			
		<i>E. coli</i> + <i>St. epid.</i>	1			1					1			
		<i>E. coli</i> + <i>Entero.</i>	1		1	2		2	1		3			
		Total	5	1		6	2	3		3	6	1		
	(-)													
	Unidentified	1	1		2									
	Total	52	7	4	63	11	55	5	9	69	5			



## Ampicillin

MIC (mcg/ml)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Marked Effective		1		3	1	1	4	6	3				1	19
Failure							2	3	1				2	2
Unknown			1											1

Table 21 Effects classified by MIC (*E. coli*)

(8th day)

## Amoxycillin

MIC (mcg/ml)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Marked Effective				1			3	7	6				3	20
Failure							1						1	2
Unknown													1	1

## Ampicillin

MIC (mcg/ml)	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Marked Effective		1		2	1	1	6	8	4				1	24
Failure			1					1					2	2
Unknown				1										1

Table 22 Change of subjective symptoms

Pollakiuria	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	<60 min. (+)	>60 min. (+)	None (-)	Uncertain	<60 min. (+)	>60 min. (+)	None (-)	Uncertain	
1st visit	50	22	1	—	49	22	3	—	N. S.
d. 4~d. 5	2	18	50	3	4	19	50	1	N. S.
d. 8	1	5	56	11	0	8	57	9	N. S.

Miction pain	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	Marked (+)	Moderate (+)	None (-)	Uncertain	Marked (+)	Moderate (+)	None (-)	Uncertain	
1st visit	66	2	3	—	67	2	2	—	N. S.
d. 4~d. 5	3	17	48	3	3	21	46	1	N. S.
d. 8	1	4	54	12	0	9	54	8	N. S.

Sensation of residual urine	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	Marked (+)	Moderate (+)	None (-)	Uncertain	Marked (+)	Moderate (+)	None (-)	Uncertain	
1st visit	64	1	4	—	66	1	4	—	N. S.
d. 4~d. 5	4	17	45	3	3	19	48	1	N. S.
d. 8	1	9	48	11	0	9	53	9	N. S.

Table 23 Change of laboratory findings

Macroscopic findings of urine	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	Turbidity (++)	Turbidity (+)	Clarity (-)	Uncertain	Turbidity (++)	Turbidity (+)	Clarity (-)	Uncertain	
1st visit	68	2	1	—	70	3	0	—	N. S.
d. 4~d. 5	3	16	49	3	1	22	49	1	N. S.
d. 8	1	2	56	12	1	7	55	10	N. S.

Protein in urine	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	30 mg (++)	Trace (+)	(-)	Uncertain	30 mg (++)	Trace (+)	(-)	Uncertain	
1st visit	21	32	15	—	22	35	15	—	N. S.
d. 4~d. 5	3	6	56	3	4	8	58	2	N. S.
d. 8	2	1	56	9	0	5	57	10	N. S.

WBC in urine	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	Uncountable (++)	1~20/F (+)	None (-)	Uncertain	Uncountable (++)	1~20/F (+)	None (-)	Uncertain	
1st visit	56	18	0	—	48	26	0	—	N. S.
d. 4~d. 5	4	28	39	3	4	30	37	3	N. S.
d. 8	2	12	48	12	2	14	48	10	N. S.

Bacteria in urine (microscopic tests)	Amoxycillin				Ampicillin				Statistical results
	Uncountable (++)	1~20/F (+)	None (-)	Uncertain	Uncountable (++)	1~20/F (+)	None (-)	Uncertain	
1st visit	32	34	7	—	37	31	5	—	N. S.
d. 4~d. 5	4	9	55	5	2	13	55	3	N. S.
d. 8	1	3	57	12	2	6	53	12	N. S.

## 5) 再発の有無 (15日目) 比較; (Table 24)

有効のまま15日目に来院しなかつた症例、無効あるいは副作用で投与中止ないし他剤に変更した症例などを除いた120例 (Amoxycillin 群68例, ABPC 群57例) について、薬剤投与中止後1週間の15日目に来院時に再発の有無を比較検討した成績は Table 24 に示すとおりで、再発の出現率は Amoxycillin 群4.8%, ABPC 群3.5% で、両群間に有意の差はなかつた。

以上、薬剤効果の総合判定成績を症例別ないし菌種別改善度、各症状推移および再発出現度などの種々の角度から両薬剤投与群について比較検討したが、いずれも満足すべき有効率を示したばかりか、両群間にこれらの成績についての有意差はいずれも認められなかつた。

## Ⅲ 副作用: (Table 25)

すでに述べたように、副作用の検討を行ない得た対象症例は Amoxycillin 群76例, ABPC群78例, 計154例である。

副作用出現率は Amoxycillin 群にやや少なく10.5% で、ABPC 群では15.4% となつたが、統計学的解析上

では両群間に出現率の有意差はみられない。

副作用のため、やむなく薬剤投与を中止した症例は表中 ( ) 内に示すとおりである。

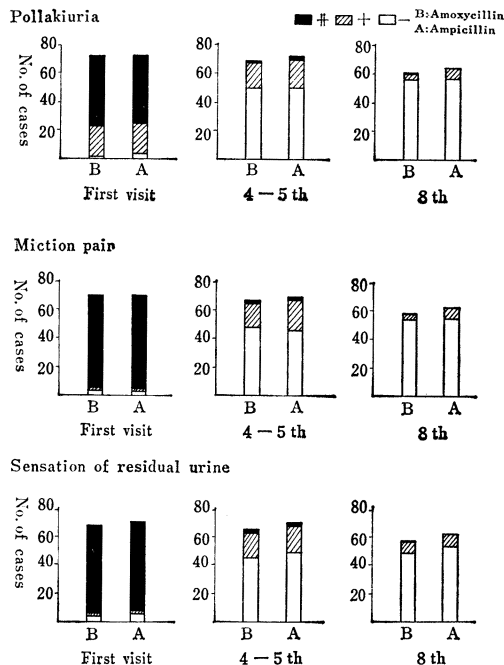
また、副作用症状の内訳は Table 25 に示すとおりで、発疹出現が Amoxycillin 群0であるのに ABPC 群では4例もみられたことは、なお将来例数を増した上で比較検討しない限り、両薬剤間の酷似した化学構造や薬理からみると当然現在の段階では、偶然の結果としか断定できかねる。

## む す び

急性単純性膀胱炎160症例 (Amoxycillin 投与群79例, Ampicillin 投与群81例) を対象として、二重盲検法にて Amoxycillin 125 mg 1 カプセルと Ampicillin 250 mg 1 カプセルいずれも8時間ごと2カプセル、7日間連続投与を行ない、次の各項目について比較検定を行なつたが、いずれの項目においても両薬剤投与群間に有意差は認められなかつた。

- I 対象背景特性の均質性
- II 薬剤効果総合判定

Fig. 1 Subjective symptoms



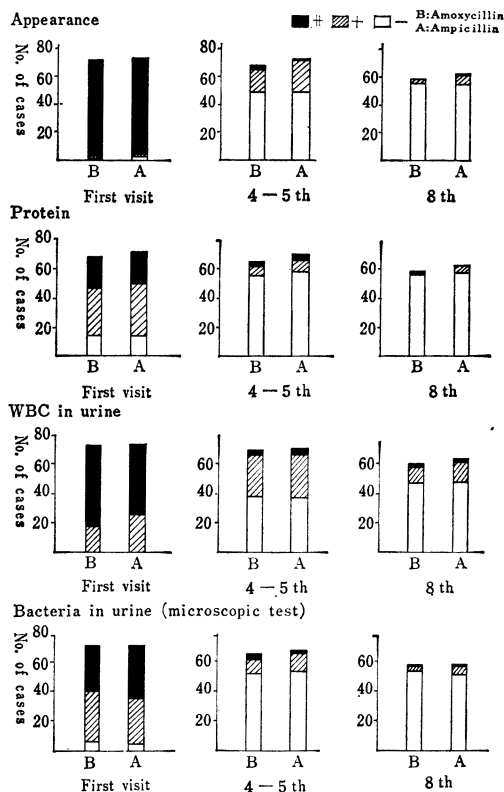
- 1) 総合判定成績 (4 または 5 日目, 8 日目)
- 2) 初診時尿分離菌別効果 (4 または 5 日目)
- 3) 初診時尿分離菌推移 (4 または 5 日目, 8 日目)
- 4) 症状の推移 (4 または 5 日目, 8 日目)
  - i) 自覚症状 (頻尿, 排尿痛, 残尿感)
  - ii) 他覚 (尿) 症状 (肉眼的所見, 蛋白, 沈渣鏡検—白血球, 細菌)
- 5) 再発の有無

III 副作用

(稿を終えるにのぞみ, 御協力いただいた各共同研究機関とコントローラーとして御助力と保証をいただいた大阪市立大学医学部 塩田教授に厚く御礼を申し上げる。)

なお, 本論文の要旨は第21回日本化学療法学会総会におけるシンポジウム, “Ampicillin 類似新抗生物質—血

Fig. 2 Urinary findings



中濃度上昇の有意性”において古沢が発表した。

Table 24 Relapse on 15 th day

Drug group	Relapse			Unknown and excluded cases
	Present	Absent	Total	
Amoxycillin	3 (4.8%)	60 (95.2%)	63	11
Ampicillin	2 (3.5%)	55 (96.5%)	57	17
Statistical result	N. S.			

Table 25 Side effect

	Amoxycillin	Ampicillin	Statistical result
Absent	68 cases	66 cases	N. S.
Present	8(3) (10.5%)	12(7) (15.4%)	
Eruption		4 (4)	
Edema	1	1 (1)	
Nausea	1		
Gastric malaise	1		
Loose stool	1		
Diarrhea		4	
Nausea, vomiting, anorexia, gastric malaise, diarrhea		2 (2)	
Nausea, anorexia, diarrhea	1 (1)		
Nausea, vomiting, anorexia, gastric discomfort, diarrhea	1 (1)		
Gastric discomfort, epigastric pain	1		
Gastric discomfort, diarrhea		1	
Numbness	1 (1)		

( ): Figures in parentheses indicate the cases in which the administration was interrupted.

## 文 献

- 1) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : Antimicrob. Agents & Chemother. 1970 : 407~410, 1971
- 2) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON : *ibid.* 1970 : 411~415, 1971.
- 3) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON : *ibid.* 1970 : 416~422, 1971
- 4) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : *ibid.* 1970 : 423~426, 1971
- 5) CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND : *ibid.* 1970: 427~430, 1971
- 6) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON & G. N. ROLINSON : Brit. Med. J. 3 : 13~16, 1972
- 7) LEIGH, D. A. : Current med. research & opinion, 110~18, 1972
- 8) KOSMIDIS, J.; J. D. WILLIAMS, J. ANDREWS & J. A. D. GOODALL : Brit. J. Clin. Practice 26 : 341, 1972
- 9) WILLCOX, R. R. : Brit. J. Vener. Dis. 48 : 504, 1972

## A DOUBLE BLIND CLINICAL STUDY OF AMOXYCILLIN AND AMPICILLIN IN ACUTE CYSTITIS

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto the Second Red Cross Hospital

JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

### Abstract

The blood concentration of amoxicillin, a new ampicillin (ABPC)-like antibiotic, is reputed to be higher than that of ABPC. The present authors have investigated comparatively the clinical effect and side effect of two drugs by means of a double blind test on the cases of acute simple cystitis.

Amoxicillin (1 capsule containing 125 mg) and ABPC (1 capsule containing 250 mg) were administered at a dose of 2 capsules every 8 hours for 7 days respectively. The transition of subjective and objective symptoms were studied on 4~5th day and 8th day after the commencement of administration, as well as the relapse of disease was examined on 15th day.

The criteria of the judgment of clinical effect is indicated in the table. The objects to be analyzed the results of the experiment reached 148 cases except some omitted ones, and the number of cases of two drugs was found to be just the same 74 by chance as clarified by opening the key.

The comparison between the homogeneity of cases and the clinical result of two drugs was made statistically by means of  $m \times n$  contingency table and MANN-WHITNEY U assay method.

A majority of the cases consisted of women in both drug groups, and their ages ranged mostly 20's~40's years. On the first examination, the bacteria isolated from urine were mostly singly, and overwhelmingly numerous was Gram-negative coccus, in which *E. coli* occupied 82% in amoxicillin group and 75% in ABPC group.

The distribution of MIC was investigated on cultivated bacteria isolated against amoxicillin and ABPC, and the biphasic was observed in both groups, a curve with a peak of 6.25 mcg/ml and another one with a peak of 100 mcg/ml.

As for the clinical results, the remarkably effective cases on 4~5th day were 57.7% with amoxicillin and 56.2% with ABPC, whereas those on 8th day 82.5% with the former and 79.7% with the latter. The statistical examination was tried between two drugs, and no significant difference was observed.

As to the relapse ratio on 15th day, it was 4.8% in amoxicillin group and 3.5% in ABPC group, exhibiting thus no significant difference between two drugs.

The side effect was investigated on 76 cases of amoxicillin group and 78 cases of ABPC group, and the appearance ratio was 10.5% (8 cases) in amoxicillin group and 15.4% (12 cases) in ABPC group, showing thus no significant difference between two drugs. The side effects consist mainly of eruption and gastro-intestinal disorder, and yet the patients who were obliged to interrupt the administration due to the side effect were 3 cases out of 8 cases in the former group and 7 cases out of 12 cases in the latter one.

In short, a quite similar result was obtained both with amoxicillin (a half of common dose of ABPC) or ABPC (a common dose) on the clinical effect, relapse and side effect in the treatment of acute simple cystitis.