

複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較

河田幸道・坂 義人・塩味陽子・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

足立卓三

青梅市立総合病院泌尿器科

宮村隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

弓削順二

都職青山病院泌尿器科

細井康男

都立大塚病院泌尿器科

田原達雄

都立豊島病院泌尿器科

中内浩二

都立養育院病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

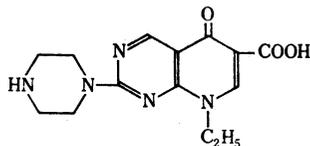
コントローラー：田中恒男

東京大学医学部保健学科保健管理理学教室

I 緒 言

Pipemidic acid (以下, PPA と略す) は, 大日本製薬総合研究所において開発された新しい抗菌性化学物質で, Fig. 1 のように, 基本骨格として pyridopyrimidine 環を有している。

Fig. 1 Chemical structure of pipemidic acid



8-Ethyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid

本剤は化学構造上, Piromidic acid (以下, PA と略す) や Nalidixic acid (以下, NA と略す) に類似しているが, 抗菌作用の面では緑膿菌や変形菌, あるいは PA, NA 耐性菌に対しても抗菌力を有している点が特徴とされている¹⁾。

いっぽう, 本剤は経口投与により消化管からよく吸収され, 体内ではほとんど代謝を受けることなく, 大部分が未変化のまま, 主として尿中に排泄されるとされている²⁾。

これらのことから本剤は尿路感染症に対する臨床効果が期待できるものと考えられ, とくに一般に難治とされている複雑性尿路感染症に対しても有用性が示唆されるように思われた。

そこで今回われわれは, 尿路感染症に対する本剤の治療効果と副作用を客観的に評価する目的で, 複雑性尿路感染症を対象とし, その治療に現在広く使用され, かつその臨床効果に対する評価が一定しているとの理由から Ampicillin (以下, ABPC と略す) を対照薬剤として選り, 二重盲検法により両薬剤の治療効果および副作用を比較検討した。

なお, PPA または ABPC で治療効果の認められた症例においては, これにひきつづき PPA の再発抑制効果を検討する目的で, 乳糖を対照薬剤とした二重盲検法

による検討をも行なったが、これについては別論文に報告することとし、本論文では PPA と ABPC の治療効果と副作用の検討成績についてだけ述べることにする。

II 対象および研究方法

1. 対象および患者条件

対象とした症例は次に示す治験参加9施設を昭和49年10月から50年3月の6カ月間に訪れ、複雑性尿路感染症と診断された16才以上の成人患者である。

参加施設：青梅市立総合病院泌尿器科

岐阜大学泌尿器科

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

東京共済病院泌尿器科

都職青山病院泌尿器科

都立大塚病院泌尿器科

都立豊島病院泌尿器科

都立養育院病院泌尿器科

三井記念病院泌尿器科

この場合、患者の性別、入院外来別、原因菌の種類は問わないこととした。ただし、胎児および乳児に及ぼす影響のおそれを考慮して、妊婦および授乳中の婦人には投薬しないこととし、また、薬剤アレルギーまたはその既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する患者も除外することとした。

これらの患者条件に違反した症例の他にも

- i. 初診時の尿中白血球が10個/視野 未満の症例
- ii. 初診時の尿中生菌数が 10^8 個/ml以下の症例
- iii. その他、効果判定委員会が除外と認めた症例は除外することとした。

2. 試験薬剤

試験薬剤としては、1錠中にPPAを500mg含有するPPA錠を、また、対照薬剤としては、1錠中にABPCを500mg含有するABPC錠を用意した。これらの薬剤は、あらかじめ京都薬科大学微生物学教室中澤昭三博士に依頼して含量および崩壊度試験を行なったが、いずれの薬剤も、含量、崩壊度とも基準に合致したものであることが確認されている。

なお、含量試験は日本抗生物質医薬品基準、アンピシリンカプセルの力価試験(標準曲線法)に準じ、PPAの定量はPPA濃度測定小委員会にて定められた方法⁹⁾により行なわれた。また、崩壊度試験は日本薬局方一般試験法第31項、崩壊試験法(2)により測定された。

両薬剤とも7日分として28錠をビニール袋につめ、白箱に包装し、水色のラベルを表示したが、この場合、薬剤の外観、包装は全く識別できないように作製した。なお、両剤は官能試験により1%以下の危険率で判別し得ないことが確認されている。

薬剤のわりつけは、コントローラーが日本工業規格乱数表を用い、全く無作為に行なった。また、サンプリングに関してもコントローラーが責任をもって行ない、ナンバーリング、ラベリングを行なった後、配当表にもとづいて治験参加の各施設に送付した。

なお、サンプリング時、各2箱をランダムに先に抽出し、治験終了まで厳重保管の上、治験終了後再び含量および崩壊度試験に供したが、この場合も含量、崩壊度ともに、両薬剤とも基準に合致したものであることが確認された。

キー・テーブルはコントローラーが保管し、また、エマーゲンシー・キーはコントローラーならびに治験参加各施設の研究者が保管したが、途中開鍵例は1例もみられなかった。

3. 投与方法、投与期間

投与量は両剤とも1日2gとし、患者の受診順に薬剤を投与し、1回1錠ずつを1日4回、毎食後および就寝前に服用させることとした。

投与期間は7日間としたが、重篤な副作用や症状、所見などの増悪をきたした場合には投薬を中止することとした。また、尿路感染症の症状および治療効果などに影響を与えるような薬剤の併用は禁止した。

4. 脱落規定

試験開始前にあらかじめ次のような脱落規定を定め、そのいずれかに該当する症例は脱落とすることとした。なお、脱落の判定は、効果判定委員会が行なうこととした。

- i. 所定の検査が行なわれていない症例
- ii. 検査日のずれが前後2日以上の場合
- iii. 規定どおり服薬しなかった症例
- iv. 副作用のため投薬を中止した症例
- v. 副作用発現などのためキー・コードが開封された症例
- vi. 所定の検査日に来院せず、経過追跡が不可能な症例
- vii. その他、効果判定委員会が脱落と認めた症例

5. 臨床効果の判定

初診日を0日目と定め、0日目、7日目にそれぞれ臨床症状のチェック、検尿、尿培養、自覚的副作用症状のチェックを行なった。なお、尿沈渣の検査法は河田ら⁴⁾の方法に従い、また、膿尿の記載方法もこれに従って行なった。

臨床効果の判定は原則として7日目に行なうこととし、膿尿と細菌尿の推移から著効、有効、無効の3段階に判定することとした。また、自覚症状については、基礎疾患に由来すると思われる症状は除き、尿路感染症自

由に由来する症状だけを選び、別に集計解析を行ない参考資料とすることとした。

まず、膿尿については、初診時の膿尿の程度にかかわらず判定時に4個/視野以下となった場合を正常化、初診時(+)~(##)/視野の膿尿が判定時5~15個/視野となった場合を改善とし、これ以外の場合是不変と判定することとした。また、細菌尿は、初診時の菌数にかかわらず判定時の尿培養が陰性あるいは交代菌の菌数が 10^3 個/ml未満の場合を陰性化、初診時 10^5 個/ml以上の原因菌が判定時 10^3 個/ml未満となった場合を減少とし、これ以外の場合是不変と判定することとした。

総合効果は、膿尿と細菌尿で示された基準にもとづきFig. 2に示すように判定することとした。なお、効果の判定はコントローラー(田中恒男)、主任研究者(西浦常雄)、および3名の共同研究者(西村洋司・田原達雄・河田幸道)の合計5名からなる効果判定委員会において、キー・コード開鍵前にこれを行なうこととした。

試験期間中に分離された細菌は、すべて岐阜大学医学部泌尿器科学教室において、日本化学療法学会標準法に従い、PPAとABPCのMICを測定した。

Fig. 2 Evaluation of clinical effects

Pyuria	Normalized	Improved	Persisted
Bacteriuria			
Eradicated	Excellent	Good	Poor
Decreased	Good	Excellent	Poor
Persisted	Poor	Good	Excellent

Excellent;  Good;  Poor; 

6. 統計的解析

データの解析はノンパラメトリック法を用い、具体的には χ^2 検定法($n \log_e n$ 法)あるいはFISHERの直接確率計算法を用いて行なったが、この場合、危険率は両側危険率を採用した。

7. 開鍵

治験終了後、調査表が回収され、記入事項の確認、除外および脱落例のチェックを行ない、完全に治験条件をみたす症例についてあらかじめ定めた効果判定基準に従い、効果判定委員会が臨床効果の判定を行なった。判定に対する主治医の異議がないことを確認し、また、MICの測定結果を調査表に記入したうえで、治験参加者全員が出席し、コントローラー立会のもとにキー・テーブルが開かれた。

III 結 果

1. 患者特性

総症例数197例中、PPA投与例は97例、ABPC投与例は100例であった(Table 1)。このうち除外規定に抵触した症例は、PPA投与例に15例(15.5%)、ABPC投与例に10例(10%)あり、その主な除外理由はTable 2に示すとおり、投与前の膿尿の程度が10個/視野未満のもの、尿培養が陰性のものであったが、除外率の点では両群間に有意差はなく、両群において均等に除外されたと考えられる。

したがって、これらの除外例を除く172例について背景に関する検討が行なわれたが、その内訳はPPA投与例82例、ABPC投与例90例であり、対象の特性はTable 3に示すとおりであった。すなわち、性別ではPPA投与群が男子59例(72%)、女子23例(28%)、ABPC投与群が男子56例(62%)、女子34例(38%)で両群ともに男子が多い傾向が認められるが、男女比に関しては両群間に有意差を認めない。

Table 1 Patients studied

	PPA	ABPC	Statistical analysis
Total No. of cases	97	100	$\chi^2=1.3333$ ($P_0=0.2052$)
No. of cases excluded	15	10	
No. of cases analyzed on background characteristics	82	90	$P_0=0.4250$
No. of cases evaluated for clinical efficacy	77	83	
No. of drop-out cases	5	7	
No. of cases evaluated* for side effects	95	96	

* Six cases whom could not be followed were excluded from 197 cases.

Table 2 Reason for exclusion

Reason	PPA	ABPC
Pyuria less than 10 cells/HPF	10	5
Negative urine culture	2	4
Bacteriuria less than 10^3 cells/ml	1	1
Negative urine culture and pyuria less than 10 cells/HPF	1	0
Proved to be other than complicated U. T. I.	1	0
Total	15	10

Table 3 Background characteristics (Initial treatment)

Characteristics		PPA	ABPC	Statistical analysis
Sex	Male	59	56	$\chi^2=1.8422$ ($P_0=0.1748$)
	Female	23	34	
Age	<61 yrs.	22	34	$\chi^2=2.3572$ ($P_0=0.1260$)
	≥ 61 yrs.	60	56	
Site of infection	Kidney	19	21	$\chi^2=1.7895$ ($P_0=0.1814$)
	Bladder	53	61	
	Prostatic bed	9	8	
	Other	1	0	
Underlying disease	I	11	17	$\chi^2=1.9278$ ($P_0=0.1752$)
	II	31	26	
	III	35	41	
	IV	5	6	
Catheter	Indwelled	20	23	$\chi^2=0.0311$ ($P_0=0.8602$)
	Not indwelled	62	67	
Type of infection	Simple	53	69	$\chi^2=3.6207$ ($P_0=0.0574$)
	Mixed	29	21	
Grade of pyuria	≤ 30 cells/HPF	14	19	$\chi^2=0.7479$ ($P_0=0.3877$)
	+	30	31	
	++	22	23	
	+++	16	17	

年齢分布は Fig. 3 に示すとおり、両群ともに 70 才台に最も多く、ついで 60 才台に多い傾向が認められ、その結果 61 才以上の症例が占める比率は、PPA 投与群で 73.2%，ABPC 投与群では 62.2% となっている。そこで 61 才未満と 61 才以上とに区分して年齢分布を比較してみると両群間に有意差は認められていない。

次に感染部位を、腎、膀胱、前立腺床、その他に分けて検討してみると、両群とも感染部位としては膀胱が最

も多く、ついで腎、前立腺床の順位となり、両群間のばらつきに有意差は認められない。

直接または間接的に尿路感染症に影響を与えたと思われる基礎疾患は Table 4 に示したとおり多岐にわたっている。そのなかから、直接尿路感染症に影響を与えたと考えられる基礎疾患を、1 症例から 1 つずつ選び、これを I 群：神経因性膀胱、II 群：下部尿路通過障害、III 群：尿路異物、IV 群：その他に大別し、PPA 投与例と ABPC 投与例とについて比較すると、いずれも II 群、III 群に集中する傾向がみられるが、その分布には有意差なく、両薬剤群間においてほぼ等しいといえる。

留置カテーテルの有無についてみると、カテーテル留置例の占める割合は PPA 投与群で 24.4%，ABPC 投与群で 25.6% であり、両群間において有意差はない。

混合感染の有無については、両群ともに単独感染のほうが多く、混合感染率は PPA 投与群で 35.4%，ABPC 投与群で 23.3% と、これも同様に有意差はみられない。

投薬前の膿尿の程度を、10~30 個/視野、+、++、+++ の 4 段階に分けてみた場合、両群ともに +、++ がやや多い傾向を認めるが、膿尿の程度の分布は両群間で差がない。

Fig. 3 Distribution of age

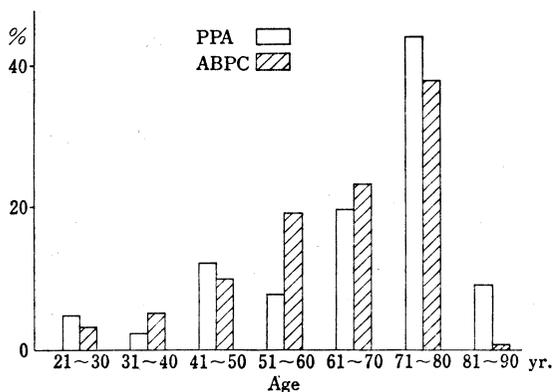


Table 4 Type of underlying disease

Criteria	Underlying disease	PPA		ABPC	
		*	**	*	**
I Neurogenic bladder	Neurogenic bladder	11	1	13	4
	Postoperative, uterus	0	4	3	5
	Postoperative, rectum	0	0	0	2
	Diabetes mellitus	0	3	1	0
II Lower urinary tract obstruction	Hypertrophy of prostate	27	12	24	12
	Prostatic calculus	0	2	0	4
	Prostatic cancer	1	0	0	2
	Urethral stricture	3	0	2	4
III Tumor or calculus on foreign bodies of the urinary tract	Renal or ureteral tumor	0	0	0	2
	Vesical tumor	4	1	7	4
	Renal or ureteral calculus	9	0	9	2
	Vesical calculus	2	3	1	2
	Indwelling catheter	20	0	24	0
IV Other	Hydronephrosis, hydroureter	2	5	2	2
	Polycystic kidney	1	0	1	0
	Postoperation of urinary tract plasty	0	1	1	2
	Vesico-ureteral reflex	0	1	0	1
	Residual urine of unknown reason	1	0	1	0
	Other	1	7	1	7
Total		82	44	90	55
Total No. of cases		82		90	

* : Disease which influences directly on infection

** : Disease which influences indirectly on infection

次に尿中から分離された細菌の種類についてみると、PPA 投与群では 82 例から 131 株、ABPC 投与群では 90 例から 121 株が分離されており、これをグラム陰性桿菌（以下、GNB と略す）、グラム陽性球菌（以下、GPC と略す）、およびその他の細菌の 3 群に大別して検討してみると、Table 5 に示すように GNB が最も多く、PPA 投与群では 93 株（71.0%）、ABPC 投与群では 95 株（78.5%）であり、GPC は PPA 投与群で 37 株

（28.2%）、ABPC 投与群で 23 株（19.0%）となり、両薬剤群間において尿中細菌の分布に有意差を認めない。

これをさらに細別して、GNB のなかにおける 5 菌種、GPC のなかにおける 5 菌種、その他の細菌群のなかにおける 4 菌種の分布を検討しても、Table 7 に示すように有意差はない。

投与前の尿中から分離された細菌に対する PPA と ABPC の MIC は、PPA 投与群では 56 例（68.3%）、ABPC 投与群では 72 例（80%）について測定されたが、MIC の測定された症例の占める比率は両群間において有意差は認められない（Table 6）。

Table 5 Organisms isolated from urine (1)

Organism	PPA	ABPC	Statistical analysis
GNB	93	95	$\chi^2=3.9678$ ($P_0=0.1585$)
GPC	37	23	
Other	1	3	
Total No. of strains	131	121	

Table 6 Distribution of sensitivity

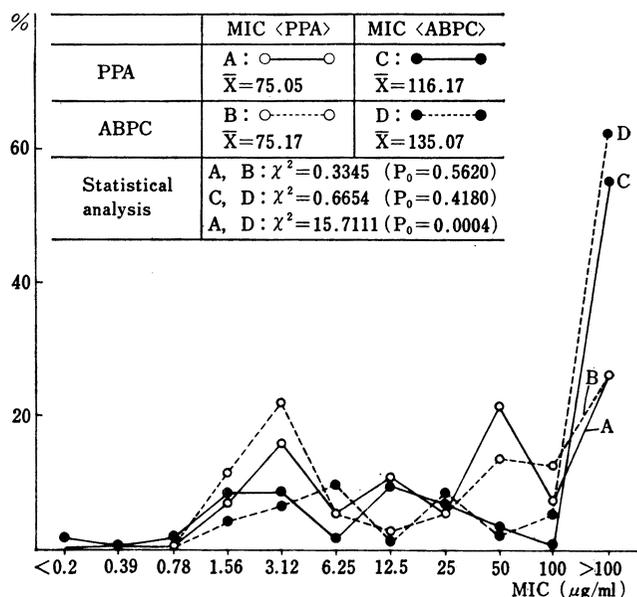
	PPA	ABPC	Statistical analysis
MIC determined	56	72	$\chi^2=3.0956$ ($P_0=0.0851$)
MIC not determined	26	18	

Table 7 Organism isolated from urine (2)

Organism		PPA		ABPC		Statistical analysis
GNB	<i>E. coli</i>	24		23		$\chi^2=3.1831$ ($P_0=0.3681$)
	<i>Klebsiella</i>	18		20		
	<i>Proteus</i> spp. <i>Proteus</i>	3		0		
	<i>Proteus mirabilis</i>	6		4		
	<i>Proteus vulgaris</i>	5	21	7	21	
	<i>Morganella</i>	4		6		
	<i>Rettgerella</i>	3		4		
<i>Pseudomonas</i>	22		16			
Other GNB	<i>Enterobacter</i>	3		6		$\chi^2=2.9578$ ($P_0=0.0830$)
	<i>Citrobacter</i>	1		5		
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	8	0	15	
	<i>Acinetobacter anitratum</i>	0		1		
	NIGNB	3		3		
GPC	<i>Staphyrococcus aureus</i>	2		1		$\chi^2=2.9578$ ($P_0=0.0830$)
	<i>Staphyrococcus epidermidis</i>	12		3		
	<i>Streptococcus faecalis</i>	18	37	16	23	
	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	3		3		
	<i>Micrococcus</i>	2		0		
Other	<i>Neisseria</i>	0		1		$P_0=0.2817$
	Gram positive bacillus	0	1	1	3	
	<i>Candida</i>	1		0		
	Yeast-like-organism	0		1		

混合感染例において、1症例から2株以上の細菌が分離され、それぞれについて MIC が測定された場合、最も高い MIC をその症例の代表 MIC として選ぶと、MIC は Fig. 4 に示すような分布となる。これを median-test により比較すると、PPA 投与群における PPA の MIC 分布と ABPC 投与群における PPA の MIC 分布との間および PPA 投与群における ABPC の MIC 分布と ABPC 投与群における ABPC の MIC 分布との間には有意差は認められず、したがって、対象の背景としては問題ないと思われるが、PPA 投与群における PPA の MIC 分布と、ABPC 投与群における ABPC の MIC 分布との間には、 $\chi^2=15.7111$ ($P_0=0.0004$) で明らかに有意差が認められ、PPA がよりすぐれた MIC を示している。しかしこれは、対象の差ではなく、薬剤の抗菌力の差である。

Fig. 4 Distribution of sensitivity



自覚症状の発現状況については各薬剤群のなかでの有症状症例の比率としてみた場合、PPA 投与群では9例(11%)、ABPC 投与群では10例(11.1%)で有意差はなく、また、症状発現件数に対する各症状の発現頻度としても、両群間に有意の差は認められない(Table 8)。

このように PPA 投与群および ABPC 投与群の2群間において、性別、年齢、感染部位、基礎疾患、留置カテーテルの有無、混合感染の有無、膿尿の程度、尿中分離菌種、MIC 分布、自覚症状の発現状況などの点で有意差は認められず、両群はほぼ均質な集団であり、十分に比較が可能であると考えられた。

2. 脱落例

あらかじめ定められた脱落規定に抵触し、効果判定委員会が脱落と判定した症例は12例(7.0%)あり、その配分は PPA 投与群に5例、ABPC 投与群に7例であった。

脱落理由は Table 9 に示すとおりであるが、脱落率は PPA 投与群が6.1%、ABPC 投与群が7.8%で両群間に有意差はみられず、ほぼ均等に脱落したと考えられる。ただし、この脱落によって背景条件の均等性が崩れることはなかった。

Table 8 Frequency of subjective symptoms

Symptom	PPA	ABPC	Statistical analysis
Fever	2	1	$P_0=0.4248$
Pollakisuria	0	2	$P_0=0.2384$
Pain on urination	5	4	$P_0=0.3518$
Discomfort on urination	2	4	$P_0=0.4094$
Lower abdominal discomfort	0	1	$P_0=0.5436$
Lower abdominal pain	1	0	$P_0=0.4754$
Total No. of symptom	10	12	
No. of cases with symptom	9	10	
No. of cases without symptom	73	80	$\chi^2=0.0008$

Table 9 Reason for drop-out

Reason	PPA	ABPC
Discontinuation due to side effect	2	0
No examination	0	2
No following up	1	4
Different schedule	2	1
Total	5	7

3. 臨床効果

総症例数197例中、除外例25例、脱落例12例を除く160例について、総合効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果などの臨床効果が比較検討された。検討された160例の配分は、PPA 投与群が77例、ABPC 投与群が83例であった。

i. 総合効果

総合効果についてみると、Table 10 に示すように著効例は PPA 投与群に17例(22.1%)、ABPC 投与群に12例(14.5%)あり、PPA 投与群における著効率がやや高いようにみえるが有意差ではなく、また、著効+有効率でも PPA 投与群が42例(54.5%)、ABPC 投与群が34例(41.0%)と同様に PPA 投与群においてやや高いように思われるが、これも有意の差ではない。

したがって、著効率、著効+有効率ともに PPA 投与群と ABPC 投与群の間で有意差はないといえることができる。

Table 10 Clinical response

	Excellent	Good	Poor	Total
PPA	17 (22.1%)	25 (32.5%)	35 (45.4%)	77
ABPC	12 (14.5%)	22 (26.5%)	49 (59.0%)	83
Total	29	47	84	160

Ratio of "Excellent" response

$$\chi^2=1.5661 (P_0=0.1057)$$

Ratio of "Excellent+Good" response

$$\chi^2=2.9628 (P_0=0.0864)$$

しかし、感染部位と総合効果との関係を見ると、腎および膀胱では著効率、著効+有効率とも両群間で有意差はないが、膀胱については、著効率で PPA 投与群28.0%に対し ABPC 投与群15.5%と、PPA 投与群での著効率が高かった。前立腺床感染においては、著効例は両群ともに認められないものの、著効+有効率は PPA 投与群の6例(66.7%)に対し ABPC 投与群には1例も認められず、 $P_0=0.0105$ となり、前立腺床感染症(前立腺肥大症術後尿路感染症)に対しては、PPA のほうが ABPC より明らかに高い有効率を示している(Table 11)。

基礎疾患と総合効果との関係では、Table 12 に示すように、基礎疾患を4群に分類した場合、それぞれの分類ごとに両薬剤間で臨床効果の有意差は認められず、また、留置カテーテルの有無と総合効果との関係においても、Table 13 のように両薬剤間で有意の差はみられなかった。

Table 11 Influence of the site of infection on clinical response

Site of infection	Drug	Clinical response			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
Kidney	PPA	3	3	11	17	"Ex." P ₀ =0.6874
	ABPC	3	4	11	18	"Ex.+G." P ₀ =0.5346
Bladder	PPA	14	15	21	50	"Ex." P ₀ =0.1141
	ABPC	9	18	31	58	"Ex.+G." P ₀ =0.2340
Prostatic bed	PPA	0	6	3	9	"Ex.+G." P ₀ =0.0105
	ABPC	0	0	7	7	
Other	PPA	0	1	0	1	
	ABPC	0	0	0	0	

Table 12 Influence of underlying disease on clinical response

Underlying disease	Drug	Clinical response			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
I	PPA	2	5	4	11	"Ex." P ₀ =0.6749
	ABPC	3	7	6	16	"Ex.+G." P ₀ =0.6231
II	PPA	8	11	11	30	"Ex." P ₀ =0.1551
	ABPC	3	8	14	25	"Ex.+G." P ₀ =0.1498
III	PPA	6	6	19	31	"Ex." P ₀ =0.3798
	ABPC	5	5	26	36	"Ex.+G." P ₀ =0.3421
IV	PPA	1	3	1	5	"Ex." P ₀ =0.8136
	ABPC	1	2	3	6	"Ex.+G." P ₀ =0.3448

Not significant among the group of underlying disease in each drug

PPA: $\chi^2=7.1898$ (P₀=0.2713), ABPC: $\chi^2=7.3703$ (P₀=0.2670)

Table 13 Influence of the indwelling catheter on clinical response

Catheter	Drug	Clinical response			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
Indwelled	PPA	3	3	11	17	"Ex." P ₀ =0.4447
	ABPC	2	1	16	19	"Ex.+G." P ₀ =0.1679
Not indwelled	PPA	14	22	24	60	"Ex." P ₀ =0.2757
	ABPC	10	21	33	64	

Not significant between "Indwelled" and "Not indwelled" in each drug.

PPA: P₀=0.4475, ABPC: P₀=0.4471

混合感染の有無と総合効果との関係は、Table 14 のように、混合感染例では著効率、著効+有効率ともに有意差なく、また、単独感染例の著効率にも有意差は認められないが、単独感染例の著効+有効率は、PPA 投与群が 33 例 (63.5%)、ABPC 投与群が 30 例 (47.6%) で、P₀=0.0611 となり、PPA 投与群においてやや有意に高

い傾向を示している。

投与前の膿尿の程度と総合効果との関係は Table 15 のように、膿尿の程度を 4 段階に分けた場合、各膿尿の程度ごとに両剤を比較すると有意差は認められなかった。

ii. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 16 のように、対象が複雑

Table 14 Influence of mixed infection on clinical response

Mixed infection	Drug	Clinical response			Total	Statistical analysis	
		Excellent	Good	Poor			
Simple	PPA	14	19	19	52	"Ex."	$P_0=0.2262$
	ABPC	11	19	33	63	"Ex.+G."	$P_0=0.0611$
Mixed	PPA	3	6	16	25	"Ex."	$P_0=0.3923$
	ABPC	1	3	16	20	"Ex.+G."	$P_0=0.1997$

Table 15 Influence of grade of pyuria on clinical response

Grade of pyuria	Drug	Clinical response			Total	Statistical analysis	
		Excellent	Good	Poor			
≤30 cells/HPF	PPA	4	4	4	12	"Ex."	$P_0=0.3570$
	ABPC	3	4	8	15	"Ex.+G."	$P_0=0.2518$
+	PPA	8	11	11	30	"Ex."	$P_0=0.4965$
	ABPC	6	8	17	31	"Ex.+G."	$P_0=0.1556$
++	PPA	4	4	12	20	"Ex."	$P_0=0.1407$
	ABPC	1	8	13	22	"Ex.+G."	$P_0=0.5746$
+++	PPA	1	6	8	15	"Ex."	$P_0=0.4945$
	ABPC	2	2	11	15	"Ex.+G."	$P_0=0.2176$

Table 16 Evaluation of effect on pyuria

	Normalized	Improved	Persisted	Total
PPA	20 (26.0%)	10 (13.0%)	47 (61.0%)	77
ABPC	16 (19.3%)	11 (13.3%)	56 (67.5%)	83
Total	36	21	103	160

Ratio of "Normalized" $\chi^2=1.0276$ ($P_0=0.3124$)

Ratio of "Normalized+Improved" $\chi^2=0.7203$ ($P_0=0.4440$)

性尿路感染症であるためか、両剤ともやや低いように思われた。まず、正常化率は PPA 投与群 20 例 (26.0%)、ABPC 投与群 16 例 (19.3%) で、この間に有意差はなく、また、正常化+改善率でも、PPA 投与群 30 例 (39.0%)、ABPC 投与群 27 例 (32.5%) で両剤間に有意の差は認められなかった。

膿尿に対する効果を感染部位別に検討すると、Table 17 のように腎および前立腺床では両剤間に有意差はないが、膀胱では PPA 投与群の正常化率が 16 例 (32.0%)、ABPC 投与群が 10 例 (17.3%) で $P_0=0.0645$ となり、有意差ではないが、PPA 投与群において膿尿正常化率がやや高くなっている。しかし、正常化+改善率では PPA 投与群 22 例 (44.0%)、ABPC 投与群 20 例

(34.5%)、 $P_0=0.2262$ で有意差は全く認められない。

膿尿に対する効果と混合感染の有無との関係は、Table 18 のように正常化率、正常化+改善率ともに両剤間で有意差は認められなかった。

このほか、膿尿に対する効果については、留置カテーテルの有無、投与前膿尿の程度との関係について検討したが、いずれも両剤間の有意差は認められなかった。

iii. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する両薬剤の効果は Table 19 に示した。陰性化率は PPA 投与群 48.1%、ABPC 投与群 33.7% であり、また、陰性化+減少率は PPA 投与群 50.6%、ABPC 投与群 36.1% で、ともに PPA 投与群のほうが高い傾向を示しているが、推計学的には有意差とは

Table 17 Influence of site of infection on effect on pyuria

Site of infection	Drug	Effect on pyuria			Total	Statistical analysis
		Normalized	Improved	Persisted		
Kidney	PPA	4	2	11	17	"N." P ₀ =0.4347
	ABPC	6	1	11	18	"N.+Im." P ₀ =0.5975
Bladder	PPA	16	6	28	50	"N." P ₀ =0.0645
	ABPC	10	10	38	58	"N.+Im." P ₀ =0.3472
Prostatic bed	PPA	0	2	7	9	"N.+Im." P ₀ =0.2999
	ABPC	0	0	7	7	
Other	PPA	0	0	1	1	
	ABPC	0	0	0	0	

Table 18 Influence of mixed infection on effect on pyuria

Mixed infection	Drug	Effect on pyuria			Total	Statistical analysis
		Normalized	Improved	Persisted		
Simple	PPA	16	9	27	52	"N." P ₀ =0.2585
	ABPC	14	10	39	63	"N.+Im." P ₀ =0.2263
Mixed	PPA	4	1	20	25	"N." P ₀ =0.5022
	ABPC	2	1	17	20	"N.+Im." P ₀ =0.5515

Statistical analysis between "Simple" and "Mixed" in each drug.

PPA : P₀=0.1325 ("N."), P₀=0.0154 ("N.+Im.")

ABPC : P₀=0.2640 ("N."), P₀=0.0865 ("N.+Im.")

Table 19 Evaluation of effect on bacteriuria

	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
PPA	37 (48.1%)	2 (2.5%)	38 (49.4%)	77
ABPC	28 (33.7%)	2 (2.4%)	53 (63.9%)	83
Total	65	4	91	160

Ratio of "Eradicated" $\chi^2=3.4035$ (P₀=0.0658)

Ratio of "Eradicated+Decreased" $\chi^2=3.4361$ (P₀=0.0644)

ならない。

しかし、感染部位別に検討した場合、Table 20 に示すように腎、膀胱では陰性化率、陰性化+減少率とも両剤間に有意差は認められないが、前立腺床においては陰性化率が PPA 投与群の 6 例 (66.7%) に対し ABPC 投与群は 0 であり、P₀=0.0103 で PPA 投与群における陰性化率が有意に高くなっている。

留置カテーテルの有無との関係を見ると、Table 21 のように非留置カテーテル症例における陰性化率が、PPA 投与群の 32 例 (53.3%) に対し ABPC 投与群では 25 例 (37.5%) で、P₀=0.1118 となり、同様に、陰性化+減

少率についても PPA 投与群 34 例 (56.7%)、ABPC 投与群 27 例 (40.6%) で P₀=0.1074 となり、いずれも有意差は認められなかった。また、留置カテーテル症例においても陰性化率の点で両群間に有意の差はみられていない。

混合感染の有無との関係では、Table 22 のように単独感染例における陰性化率が、PPA 投与群 31 例 (59.6%)、ABPC 投与群 25 例 (39.7%) で P₀=0.0550 となり、PPA 投与群においてやや有意に高い傾向が認められた。しかし、これも陰性化+減少率としてみると、それぞれ 31 例 (59.6%)、27 例 (42.9%) となり、P₀=

Table 20 Influence of site of infection on effect on bacteriuria

Site of infection	Drug	Effect on bacteriuria			Total	Statistical analysis
		Eradicated	Decreased	Persisted		
Kidney	PPA	5	0	12	17	"Er." $P_0=0.4072$
	ABPC	4	0	14	18	"Er.+De." $P_0=0.4072$
Bladder	PPA	25	2	23	50	"Er." $P_0=0.4272$
	ABPC	24	2	32	58	"Er.+De." $P_0=0.4576$
Prostatic bed	PPA	6	0	3	9	"Er.+De." $P_0=0.0103$
	ABPC	0	0	7	7	
Other	PPA	1	0	0	1	
	ABPC	0	0	0	0	

Table 21 Influence of indwelling catheter on effect on bacteriuria

Catheter	Drug	Effect on bacteriuria			Total	Statistical analysis
		Eradicated	Decreased	Persisted		
Indwelled	PPA	5	0	12	17	"Er." $P_0=0.3029$
	ABPC	3	0	16	19	"Er.+De." $P_0=0.3029$
Not indwelled	PPA	32	2	26	60	"Er." $P_0=0.1118$
	ABPC	25	2	37	64	"Er.+De." $P_0=0.1074$

Statistical analysis between "Indwelled" and "Not indwelled" in each drug.

PPA : $P_0=0.0662$ ("Er."), $P_0=0.0406$ ("Er.+De.")

ABPC : $P_0=0.0819$ ("Er."), $P_0=0.0525$ ("Er.+De.")

Table 22 Influence of mixed infection on effect on bacteriuria

Mixed infection	Drug	Effect on bacteriuria			Total	Statistical analysis
		Eradicated	Decreased	Persisted		
Simple	PPA	31	0	21	52	"Er." $P_0=0.0550$
	ABPC	25	2	36	63	"Er.+De." $P_0=0.1052$
Mixed	PPA	6	2	17	25	"Er." $P_0=0.3332$
	ABPC	3	0	17	20	"Er.+De." $P_0=0.1468$

0.1052 で有意差ではない。また、混合感染例においては、陰性化率、陰性化+減少率ともに両群間で有意の差はみられなかった。

菌種別に菌交代を含めた尿中細菌の消失率を検討した成績は Table 23 に示すとおりである。すなわち、尿中分離菌を GNB, GPC, その他の細菌の 3 群に大別し、両薬剤の細菌学的効果を比較検討したところ、GNB については PPA 投与群において 84 菌中 58 菌 (69.0%)、ABPC 投与群においては 88 菌中 45 菌 (51.1%) に消失が認められ、有意に PPA 投与群での菌消失率が高かった ($\chi^2=5.7393$)。

GPC については、PPA 投与群で 69.7%、ABPC 投与群で 72.7% とほぼ同程度であり、検討菌数は少ないが GPC についても、PPA は ABPC に匹敵する菌消失率を示した。

GNB についてはさらに 5 菌種に細別して検討した結果、*Proteus spp.* の消失率が PPA 投与群において 88.2% と、ABPC 投与群の 61.1% よりかなり高い消失率を示した点が注目されたが、推計学的には $P_0=0.0725$ で有意の差ではなかった。その他、PPA 投与群では *Klebsiella* が 52.9%、*Pseudomonas* が 52.6%、その他の GNB が 100% の消失率を示し、ABPC 投与群

Table 23 Classification of organism isolated from urine and ratio of its disappearance after medication

Organism		PPA	ABPC	Statistical analysis
GNB	<i>E. coli</i>	16/23	13/21	$\chi^2 = 0.2866$ ($P_0 = 0.5892$)
	<i>Klebsiella</i>	9/17	6/19	$P_0 = 0.1936$
	<i>Proteus</i> spp. <i>Proteus</i>	2/2	0/0	$P_0 = 0.0725$
	<i>Proteus mirabilis</i>	4/5	1/4	
	<i>Proteus vulgaris</i>	5/5 15/17	7/7 11/18	
	<i>Morganella</i>	2/2	2/6	
<i>Rettgerella</i>	2/3	1/1		
	<i>Pseudomonas</i>	10/19	4/15	$P_0 = 0.1150$
Other GNB	<i>Enterobacter</i>	3/3	3/6	$P_0 = 0.1542$
	<i>Citrobacter</i>	1/1	4/5	
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1/1 8/8	— 11/15	
	<i>Acinetobacter anitratum</i>	—	1/1	
	NIGNB	3/3	3/3	
GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	1/2	0/1	$\chi^2 = 0.0588$ ($P_0 = 0.5061$)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8/11	3/3	
	<i>Streptococcus faecalis</i>	10/16 23/33	11/15 16/22	
	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2/2	2/3	
	<i>Micrococcus</i>	2/2	—	
Other	<i>Neisseria</i>	—	1/1	$P_0 = 0.7499$
	Gram positive bacillus	— 1/1	1/1	
	<i>Candida</i>	1/1	— 2/3	
	Yeast-like-organism	—	0/1	

GNB : PPA 58/84, ABPC 45/88. $\chi^2 = 5.7393$ ($P_0 = 0.0173$)Total : PPA 82/118, ABPC 63/113. $\chi^2 = 4.6627$ ($P_0 = 0.0316$)

の *Klebsiella* 31.6%, *Pseudomonas* 26.7%, その他の GNB での 73.3% に比し全般に高い消失率であったが、いずれも有意差ではなかった。

iv. 自覚症状に対する効果

複雑性尿路感染症においては、はっきりとした症状を呈することはむしろ少なく、また、その症状は尿路感染症自体に由来するものばかりではなく、基礎疾患に由来する症状であることも多くみられるところである。したがって、複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の薬効の指標として、自覚症状に対する効果を取りあげることは必ずしも適当とはいえない。このため今回は、総合評価の指標としては自覚症状を取りあげないこととし、参考として自覚症状だけの推移を検討してみた。もちろん、この場合の自覚症状は、基礎疾患に由来すると思われる症状を除外し、尿路感染症自体に起因すると思われる症状だけをとりあげている。

薬剤投与前後における症状発現率をみると、Table 24 に示すように PPA 投与群では、投与前には 9 例 (11.7%) に症状が発現していたが、これが投与後には 1 例を除いてすべて消失している。いっぽう、ABPC 投与群では、投与前の 10 例 (12.0%) が投与後にもなお 5 例 (6.0%) 残存している。これを投与前後別に両群間で比較するといずれも有意の差ではないが、症状消失率としてみた場合にも、PPA 投与群の消失率 88.9% に対し、ABPC 投与群では 50% となり、 $P_0 = 0.0913$ で有意の差ではない。

なお、ABPC 投与群において残存した 5 件の自覚症状中、4 件までは総合評価で無効と判定された症例であり、1 件だけが有効例であった。

4. 副作用

副作用の検討は薬剤投与症例のすべてにおいて行なわれるべきであるが、薬剤投与後患者が来院しなかったた

Table 24 Frequency of subjective symptoms before and after treatment

	PPA		ABPC		Statistical analysis
	No.	%	No.	%	
Before treatment	9	11.7	10	12.0	$\chi^2=0.0050$
After treatment	1	1.3	5	6.0	$\chi^2=2.4713$
Total No. of cases	77		83		

Table 25 Side effect

	No. of cases studied	Appearance	No appearance	Ratio of appearance	Statistical analysis
PPA	95	13	82	13.7%	$\chi^2=3.0077$ ($P_0=0.0836$)
ABPC	96	6	90	6.3%	

PPA				ABPC			
Sex	Age	Type	Date	Sex	Age	Type	Date
M	78	Eruption	5th day	M	61	Headache	1st day
M	77	Nausea	5th day	F	64	Gastric discomfort	5th day
F	74	Gastric discomfort	3rd day	F	50	Arthralgia	3rd day
F	53	Stomachache, Nausea	3rd day	M	75	Stomachache	1st day
M	49	Stomachache, Diarrhea	4th day	F*	61	Eruption	4th day
F	64	G. I. disturbance	7th day	F	34	Diarrhea	3rd day
M	48	Nausea	2nd day				
F	37	Gastric discomfort	3rd day				
M	76	Gastric discomfort	4th day				
M	77	Thirst	2nd day				
M	72	Stomachache, diarrhea	4th day				
M*	66	Vomiting, diarrhea	3rd day				
F*	50	Nausea, vomiting	1st day				

* Administration was discontinued.
M: Male
F: Female

め副作用のチェックができなかった症例が5例、および服用しなかった例が1例あり、このためこの6例を除いた191例について検討を行なった。その配分は PPA 投与例95例、ABPC 投与例96例となっている。

副作用の発現は Table 25 に示すように、PPA 投与群に13例、ABPC 投与群に6例みられ、その発現率は PPA 投与群では13.7%、ABPC 投与群では6.3%となり、PPA 投与群にやや多いように思われるが、推計学的には $P_0=0.0836$ となり、5%の危険率では有意の差ではない。

副作用の主な内容についてみると、PPA 投与群では13例中11例までが胃腸障害であり、他に発疹と口渇がそれぞれ1例ずつ認められている。これに対し ABPC 投与群では、胃腸障害は6例中3例と、PPA 投与群に比し比較的少なく、このほかに頭痛、関節痛、発疹が1例ずつ認められている。

なお、副作用のために投薬を中止した症例は PPA 投与群に2例、ABPC 投与群に1例あり、PPA 投与群での1例は1日目、他の1例は3日目に投薬を中止しているが、これらはいずれも嘔気、嘔吐、下痢などの胃腸障害によるものであった。いっぽう、ABPC 投与群の1例は発疹で、4日目に投与を中止している。

IV 考 案

1. 臨床効果について

今回のわれわれの成績では PPA 1日2g、7日間の投与により54.5%、ABPC 1日2g、7日間の投与により41.0%の有効率を得、有効率の点で両剤間に有意の差は認められなかった。

この成績を、最近化学療法学会で評価の終了した経口剤である Carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CB-PC と略す)、Carbenicillin phenyl sodium (以下、P-CBPC と略す)、Fosfomycin (以下、FOM と略す)の

複雑性尿路感染症に対する全国集計成績と比較してみると、まず I-CBPC では、複雑性尿路感染症のカテーテル留置例 153 例中有効 70 例 (45.8%)、カテーテル非留置例 50 例中有効 19 例 (38.0%) と報告されており⁹⁾、また P-CBPC では、急性複雑性尿路感染症 15 例中有効 10 例 (66.7%)、やや有効までを含めると 11 例 (73.3%)、慢性複雑性尿路感染症 121 例中有効 33 例 (27.3%)、やや有効までを含めると 52 例 (43.0%) であり⁹⁾、FOM では急性複雑性尿路感染症 11 例全例有効、慢性複雑性尿路感染症では 55 例中有効 32 例 (58.2%) と報告されており⁷⁾、background や評価方法の差とともに、投与量、投与期間が必ずしも一定していないことなどから、これらの成績を今回のわれわれの成績と一律に比較することは危険ではあるが、少なくとも今回のわれわれの PPA の成績は、対象がいずれも慢性例であったことをも含めて考えると、これらの成績にまさるとも劣らないものであるといえよう。

今回われわれが検討した PPA の成績は、全体集計では総合効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果のいずれにおいても、ABPC との間に有意の差はみられなかったが、条件別にみた検討では PPA の特徴を示すいくつかの所見が得られている。

その第 1 は、感染部位別にみた総合効果において、前立腺床感染症で PPA 投与群に有意に高い有効率が得られた点であろう。一般に複雑性尿路感染症は尿路感染症のなかでは難治度の高い感染症とされており、なかでも前立腺肥大症術後尿路感染症はとくに難治性であることが知られている。このような前立腺肥大症術後尿路感染症に対して、少数例とはいえ、PPA が 66.7% と高い有効率を示し、ABPC より有意にすぐれた効果を挙げたことは特筆されるべきことと考えられ、その理由としては、前立腺床感染症における細菌尿に対する効果が、PPA 投与群において有意に高かったためと考えられ、同時に細菌学的に PPA が有意に高い消失率を示した GNB の分離頻度が前立腺床感染症において、他の部位の場合より高いことも影響しているものと思われる。

第 2 の特徴は、細菌尿における効果において、GNB に対して有意に高い菌消失率 (菌交代を含む) を示した点である。菌種別にみた場合、*Pseudomonas* に対して 19 株中 10 株 (52.6%) と経口剤としては比較的高い菌消失率 (菌交代を含む) を示した。一般に、緑膿菌性尿路感染症もまた、この細菌の薬剤耐性および宿主側の条件などの点から難治性尿路感染症の代表的存在と考えられており、これに対して、経口剤によってこのような比較的高い菌消失率を挙げたことは特筆されよう。この成績を他剤の菌消失率と比較すると、ABPC の 15 株中 4

株 (26.7%) はもとより、I-CBPC の複雑性尿路感染症における 77 株中 45 株 (58.4%)、P-CBPC の複雑性尿路感染症における 51 株中 20 株 (39.2%)、FOM の慢性尿路感染症における 15 株中 8 株 (53.3%) に匹敵するものと思われる。

また、*Proteus spp.*、*Klebsiella* などに対しても有意差ではないものの、一般的に ABPC より高い菌消失率を示した点も、特徴的な所見といえよう。

2. 副作用について

副作用については、その発現頻度が PPA 投与群で 13.7%、ABPC 投与群で 6.3% と、いくぶん PPA 投与群に高い傾向がみられたが、これは推計学的に有意差ではなかった。

これを PPA の open trial における全国集計のそれと比較すると、全国集計では 1,240 例中 85 例 (6.9%) と報告されており⁹⁾、われわれの副作用発現率より低いようである。しかし、これは 1 日投与量の相違によるものと考えられ、事実 1 日 2g 投与例に限ってみると、237 例中 30 例 (12.7%) となり、われわれの成績とほぼ一致している。

副作用の内容については、われわれの成績では胃腸障害が最も多かったが、全国集計の 2g 投与例でも胃腸障害が最も多く、副作用発現 43 件中 29 件 (67.4%) で、アレルギー症状は 3 件 (7.0%)、肝腎障害 4 件 (9.3%)、その他の副作用 7 件 (16.3%) となっている。

われわれの成績では、副作用のため投薬を中止した症例は 2 例であり、これは PPA 投与症例 95 例中の 2.1% に過ぎず、この点からも PPA 1 日 2g 投与による副作用は決して多くはないように思われる。

V 結 語

尿路感染症に対する PPA の治療効果と副作用を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象に ABPC を対照薬剤として二重盲検法による比較検討を行なった結果、次のような結論を得た。

1. 両群の異同性に関しては、性別、年齢、感染部位、基礎疾患、カテーテル留置の有無、混合感染の有無、膿尿の程度、尿中分離菌種、MIC 分布、自覚症状の発現状況などについて検討を行なったが、いずれも有意差を示さず、両群はほぼ均質な集団であり、充分比較可能であると考えられた。

2. 投与量は PPA、ABPC とともに 1 日 2g とし、7 日間の投与を行なった後、臨床効果の判定を行なった。効果の判定を行ない得た症例は、PPA 投与群 77 例、ABPC 投与群 83 例の合計 160 例であるが、全体集計においてまず総合効果では、著効率は PPA 投与群 22.1%、ABPC 投与群 14.5%、著効+有効率は PPA 投

与群 54.5%, ABPC 投与群 41.0%といずれも両群間に有意差は認められなかった。また、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果でも同様に有意差を認めなかった。

3. 層別集計においては、感染部位別にみた総合効果と細菌尿に対する効果とが、PPA 投与群において有意にすぐれていた。また、尿中細菌の消失率では、GNB に対する効果が PPA 投与群において有意にすぐれていた。GNB の菌種別に検討した場合、いずれも有意差は認めなかったが、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* などに対し、全般的に ABPC 投与群より高い菌消失率を示した。

層別集計においてみられたこれらの特徴は、PPA を尿路感染症の治療に応用する場合のメリットになりうるものと考えられた。

4. 副作用の発現頻度は、PPA 投与群 13.7%, ABPC 投与群 6.3%で、有意差は認められなかった。

5. 以上の諸点から、PPA は複雑性尿路感染症の治療において有用な薬剤であると考えられた。

本稿の要旨は第 23 回日本化学療法学会総会で発表した。

なお、ご校閲を賜った東京大学医学部高安久雄教授に感謝いたします。

文 献

- 1) 清水当尚, ほか: Pipemidic acid の抗菌作用。Chemotherapy 23(9): 2659~2667, 1975
- 2) 清水当尚, ほか: Pipemidic acid の吸収, 分布および排泄。Chemotherapy 23(9): 2724~2729, 1975
- 3) Pipemidic acid 濃度測定小委員会: Pipemidic acid の生物学的定量法。PPA 研究会記録
- 4) 河田幸道, ほか: 尿路感染症に対する化学療法剤の臨床効果判定と尿沈渣検査法について。日泌尿会誌 61: 633~638, 1970
- 5) 勝 正孝, ほか: Carbenicillin indanyl sodium の臨床治験成績。Chemotherapy 23: 828~841, 1975
- 6) 名出頼男: Carfecillin 研究会報告, 臨床成績集計。第 21 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1974
- 7) 藤井良知(座長): 新薬シンポジウム Fosfomycin の評価。第 22 回日本化学療法学会総会, 東京, 1974
- 8) 齊藤 篤: 新薬研究会報告, Pipemidic acid, 副作用。第 23 回日本化学療法学会総会, 神戸, 1975

A DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDY TO COMPARE
PIPEMIDIC ACID AND AMPICILLIN IN TREATMENT
OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA, YOSHIHITO BAN, YOKO SHIOMI and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

TAKUZO ADACHI

Department of Urology, Ohme City General Hospital

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Hospital at Aoyama

YASUO HOSOI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital

TATSUO TAHARA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

KOJI NAKAUCHI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital (Yoikuin)

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

Controller

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Sciences,

Faculty of Medicine, University of Tokyo

In order to evaluate the efficacy and safety of a new antimicrobial agent, pipemidic acid (PPA), in complicated urinary tract infections, a controlled study with ampicillin (ABPC) as the reference standard was carried out by the double-blind method. From the results obtained, the following conclusions were drawn.

1. The background characteristics of the two groups were statistically analyzed in terms of sex, age, site of infection, underlying disease, catheter, type of infection, severity of pyuria, organisms isolated from urine, MIC distribution and frequency of appearance of each symptom.

There was no serious bias between both groups, indicating that they had essentially a sufficient homogeneity for the present study.

2. The dose for both PPA and ABPC was 2 g each. All treatments were given for 7 days and clinical effects were evaluated in a total of 160 cases comprising 77 PPA cases and 83 ABPC cases.

The overall therapeutic efficacy was found to be 22.1% with PPA and 14.5% with ABPC in terms of excellent response and to be 54.5% with PPA and 41.0% with ABPC in terms of both excellent and good response, showing no significant difference between the two drugs.

The efficacy on pyuria or bacteriuria was also found to have no significant difference between them.

3. When the stratification was made according to the site of infection, we found that the rate of

efficacy of PPA on the prostatic bed infection was significantly higher than that of ABPC.

PPA was also significantly higher than ABPC in the rate of disappearance of causative GNB isolated from urine. PPA tended to be more effective than ABPC in the rate of disappearance of strains such as *Pseudomonas*, *Proteus* and *Klebsiella* although there was no significant difference between both the drugs.

4. The incidence of side effect was 13.7% and 6.3% in PPA and ABPC respectively. No significant difference of incidence of side effect was found between PPA and ABPC.