

緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin と  
Sulbenicillin の二重盲検法による効果の比較

河田幸道・嶋津良一・堀江正宣・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

熊本悦明・宮本慎一

札幌医科大学泌尿器科

宮村隆三

社保埼玉中央病院泌尿器科

高安久雄

東京大学泌尿器科

田原達雄

都立豊島病院泌尿器科

細井康夫

都立大塚病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

弓削順二

都職青山病院泌尿器科

斉藤豊一

虎ノ門病院泌尿器科

生亀芳雄

関東通信病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

石橋 晃・真下節夫

北里大学泌尿器科

長久保一朗

立川共済病院泌尿器科

海野良二・山本泰秀

川崎市立病院泌尿器科

大原 憲

済生会神奈川病院泌尿器科

大越正秋・河村信夫

東海大学泌尿器科

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

坂 義人

岐阜県立下呂温泉病院泌尿器科

磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

田中恒男

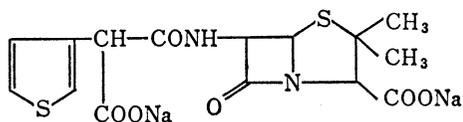
東京大学保健学科保健管理理学教室

河野 恵

東京薬科大学 第二微生物学教室

Ticarcillin (以下 TIPC と略す) は、1964年英国ビーチャム社研究所において開発された新しい半合成ペニシリンで、Fig.1 のとおり、Carbenicillin (以下 CBPC と略す) や、Sulbenicillin (以下 SBPC と略す) と類似の構造式を有している。

Fig.1 Chemical structure of TIPC



本剤は CBPC や SBPC と同様に、グラム陰性、陽性の各種細菌に対し広範囲な抗菌性を示すが、*E. coli*, *Proteus spp.*, *Staph. aureus* などに対する抗菌力は CBPC や SBPC とほぼ同等であり、また *Klebsiella*, *Serratia* に対しては CBPC, SBPC と同様に 80%前後が耐性であることから、抗菌力の面からみた本剤の特徴は、*Ps. aeruginosa* に対する抗菌力が CBPC や SBPC よりも 1 段階程度すぐれており、また 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性緑膿菌の頻度も、CBPC や SBPC より低いことにあると考えられる<sup>1)</sup>。

いっぽう、吸収、排泄にかんしては、本剤は筋注または静注により速やかに吸収され、腎、肝に高濃度に分布するが、生体内ではほとんど代謝されず主として尿中に排泄され、6 時間までの尿中回収率は 70~80% と報告されている<sup>2)</sup>。

これらのことから、本剤の尿路感染症に対する臨床効果が期待出来るものと考えられたので、尿路感染症に対する本剤の治療効果と副作用とを客観的に評価する目的で、二重盲検法による比較検討を行なうこととしたが、本剤の特徴が緑膿菌に対する抗菌力の点にあることから、緑膿菌による尿路感染症を対象とすることにした。

また対照薬剤としては、緑膿菌性尿路感染症に対して現在広く使用され、その臨床効果に対する評価が一定していること、構造および投与方法が本剤と類似している

ことなどの理由から SBPC を選んだ。

なお、二重盲検法を開始する前に、投与量設定の目的で、予備的に両薬剤の吸収、排泄、尿中抗菌力にかんする基礎的検討を行なったので、その成績についてもあわせて報告する。

## 基礎的検討

### I. 血中および尿中濃度

#### 1. 対象および実験方法

健康成人男子 6 名を対象として、TIPC 1 回 1g および SBPC 1 回 2g 静注後の血中および尿中濃度を、cross over 法によって測定し、比較検討した。

対象は平均年齢 28 才、平均体重 58.8kg の男子 6 名で、試験開始前に臨床検査を行ない、血液所見、肝、腎機能ともに正常であることが確認された volunteer である。

薬剤の投与方法は、TIPC 1 回 1g または SBPC 1 回 2g をいずれも 20ml の生理食塩水に溶解し、約 1 分間かけて one shot 静注した。

血液は薬剤投与前と投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間および 6 時間の 6 回採取、また尿は投与前と投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間の 5 回採取し、血中濃度、尿中濃度、尿中回収率の測定に供した。

濃度の測定は、検体採取当日に *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 株を用いた薄層カップ法で行なったが、この場合、血清の希釈には投与前に採取した同一人の血清を用い、また尿の希釈には M/2 phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。なお培地としては HI 寒天 (栄研) を使用した。

#### 2. 実験成績

両薬剤の血中濃度の推移は Fig.2 に示すように、血中濃度のピークはいずれも 15 分にあり、TIPC では 90~140  $\mu\text{g/ml}$  (平均 125.2  $\pm$  20.6  $\mu\text{g/ml}$ )、SBPC ではこれより若干高く、110~215  $\mu\text{g/ml}$  (平均 149  $\pm$  35.7  $\mu\text{g/ml}$ ) となっている。その後の血中濃度は 30 分、1、2、4 時間後の平均血中濃度が、TIPC では 72.2  $\pm$  19.6、55.5  $\pm$  17.5、21.7  $\pm$  8.2、2.8  $\pm$  2.7  $\mu\text{g/ml}$ 、SBPC では 106  $\pm$  19.7、88.2  $\pm$  16.3、53.2  $\pm$  15.6、12.5  $\pm$  8.5  $\mu\text{g/ml}$  と急速に低

Fig. 2 Serum concentration of TIPC and SBPC

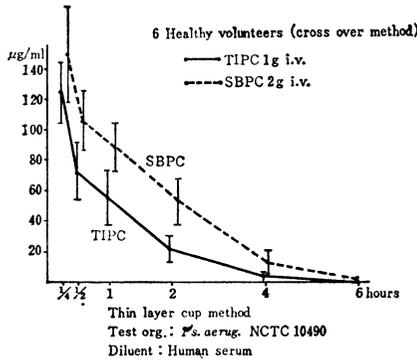
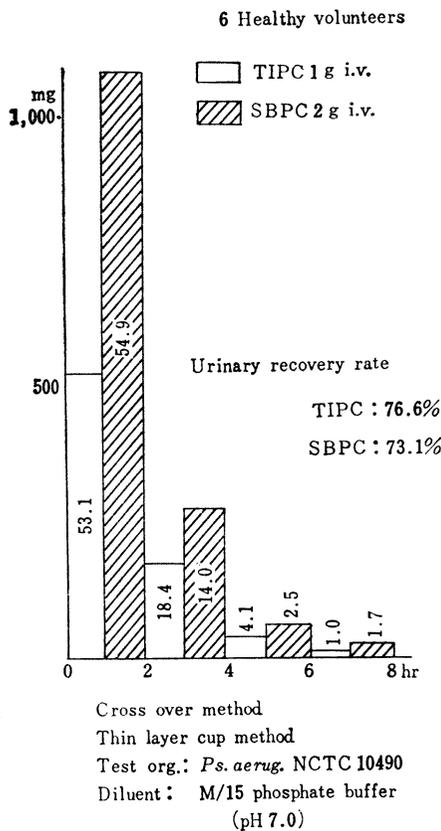


Table 1 Urinary concentration of TIPC and SBPC Cross over method (n=6)

Drug		0~2	2~4	4~6	6~8hr.
TIPC 1g i.v.	Mean	3,250	2,050	463	131
	S. D.	±1,269	±729	±302	±112
SBPC 2g i.v.	Mean	7,683	3,167	570	245
	S. D.	±4,131	±1,985	±275	±119

Fig. 3 Urinary excretion of TIPC and SBPC



下し、6時間後には両剤とも検出不能となっており、半減期の平均はTIPCが0.76時間、SBPCが1.12時間であった。

つぎに尿中濃度はTable 1に示すように、尿中濃度のピークは0~2時間にあり、TIPCは平均3,250±1,269µg/ml、SBPCは7,683±4,131µg/mlであった。また、6~8時間の平均濃度でもTIPCは131µg/ml、SBPCは245µg/mlを維持していた。

尿中回収量および尿中回収率はFig. 3に示したが、8時間までの尿中回収率の平均はTIPCでは76.6%、SBPCが73.1%であった。

II. 尿中抗菌力

1. 実験材料および方法

尿中濃度測定のために採取したTIPCまたはSBPC投与後の尿の一部をとり、ザイツで無菌濾過し、これを同様に無菌濾過した薬剤投与前の尿で2倍から128倍まで倍々希釈を行ない、その各1mlにtrypticase soy brothで1夜培養した*Ps. aeruginosa* PS 70 (MIC: TIPC 50µg/ml, SBPC 100µg/ml)を菌数が10<sup>5</sup>コ/mlとなるように接種し、37°Cで、24時間培養を行ない、培養後その1白金耳をHI寒天に塗抹し、さらに24時間培養して細菌の増殖の有無を判定し、細菌の増殖が認められない最大希釈倍数を尿中抗菌力とした。なお、*Ps.*

Table 2 Bactericidal activity of urine after intravenous administration of TIPC (1g) or SBPC (2g)

No.	Drug	Control	0~2	2~4	4~6	6~8hr.
1	TIPC	0	32	32	8	2
	SBPC	0	64	64	32	4
2	TIPC	0	≥128	32	16	1
	SBPC	0	≥128	16	8	4
3	TIPC	0	32	16	8	2
	SBPC	0	64	64	32	4
4	TIPC	0	≥128	64	16	8
	SBPC	0	≥128	64	16	4
5	TIPC	0	≥128	32	8	2
	SBPC	0	≥128	64	8	1
6	TIPC	0	≥128	64	8	2
	SBPC	0	≥128	32	8	2

6 healthy volunteers, cross over method

Test organism: *Ps. aeruginosa* PS 70

MIC { TIPC : 50µg/ml  
 SBPC : 100µg/ml

Inoculum size : 10<sup>5</sup> cells/ml

*aeruginosa* PS 70は尿路感染症から分離された緑膿菌であるが、予備的に当教室保存の緑膿菌40株について、TIPCとSBPCのMICを測定したところ、MICのピークがTIPCでは50 $\mu$ g/mlに、SBPCでは100 $\mu$ g/mlに認められたことから<sup>3)</sup>、TIPC 50 $\mu$ g/ml、SBPC 100 $\mu$ g/mlを示す緑膿菌が最も一般的な菌株であろうと考え、このようなMICを呈した株の中から無作為に抽出したものである。また対照としては、投与前に採取した抗生物質を含まない尿に、同量の*Ps. aeruginosa* PS 70を接種したものをを用いた。

## 2. 実験成績

成績はTable 2に示すように、対照尿では原尿から128倍希釈尿まですべて細菌の増殖が認められたが、薬剤投与後の尿についてみると、原尿ではすべての尿で細菌の発育が阻止されている。投与後0～2時間の尿では両剤とも2例を除き128倍まで希釈しても細菌の発育は阻止されており、投与後2～4時間の尿では両剤とも16～64倍希釈まで細菌の発育を阻止し、また6～8時間の尿ではTIPCの場合は原尿から8倍希釈まで、SBPCでは原尿から4倍希釈まで発育を阻止していた。したがってこれらの結果から、*Ps. aeruginosa* PS 70に対するTIPC 1g投与後の尿中抗菌力は、SBPC 2g投与後の尿中抗菌力とほぼ同等であると考えられた。

## 臨床的検討

### I. 対象および研究方法

#### 1. 対象および患者条件

対象とした症例は検討に参加した19の臨床施設を昭和51年6月から52年2月に至る9カ月間に受診し、緑膿菌による慢性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り、尿路に基礎疾患を有するものに限定したが、この場合、患者の性別、入院外来別は問わないことにした。ただし、胎児および乳児におよ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与しないこととし、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) 投与開始時の緑膿菌の菌数が10<sup>4</sup>コ/ml未満の症例
- ii) 投与開始時の尿中白血球数が10コ/HPF未満の症例
- 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. 検討薬剤

検討薬剤としてはTIPC 1g(力価)\*を含有するパイ

アルを、また対照薬剤としてはSBPC 2g(力価)\*\*を含有するバイアルを用意した。これらの薬剤はあらかじめ国立予防衛生研究所において含量試験を行ない、いずれの薬剤も表示通りの含量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に準じて行なわれた。

TIPCは粉末状態および溶液状態で微黄色を呈し、粉末状態で白色、溶液状態で無色のSBPCとは色調が異なり、さらに1バイアル中の薬剤量がTIPC 1gに対しSBPCは2gと、容量が異なるため、両剤ともバイアルに黒色のシュリンク包装を施し、11バイアルを白箱におさめ、緑色のラベルを表示した。この場合、薬剤の外観、包装は全く識別出来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(田中恒男)が日本工業規格乱数表を用い全く無作為に行ない、それに一連番号を付した。またサンプリングにかんしてもコントローラーが責任をもって行ない、ナンバリング、ラベリングを行なった後、あらかじめ無作為に作成した施設別割り当て表にもとずいて検討参加の各施設に送付した。

なおサンプリング時、両薬剤各1箱をランダムに抽出し、検討終了まで厳重に保管し、検討終了後再び含量試験に供したが、この場合も両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、またエマージェンシーキーはコントローラーならびに検討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TIPCでは1日2g、SBPCは1日4gとし、患者の受診順に薬剤を投与し、両剤とも1回1バイアルを1日2回、朝と夕に静注することとした。この場合1バイアルの薬剤を生理食塩水20mlに溶解し、黄色ディスプレイサブル注射筒を使用し、3分間かけてone shot静注することとした。

投与量の決定は、SBPCの成人に対する通常投与量が1日2～4gであること、先に述べたTIPCとSBPCの吸収・排泄試験で、TIPC 1回1g投与後の尿中抗菌力が、一般的な尿路由来緑膿菌に対してSBPC 1回2g投与後の尿中抗菌力とほぼ同等であること、および本検討に先立って行なったTIPCのpilot studyの成績<sup>3)</sup>から、TIPC 1回1g、1日2回の投与で、慢性複雑性尿路感染症に対する効果と安全性とが確認されたこと、な

\* 藤沢薬品工業株式会社から提供されたTicarcillin

\*\* 武田薬品工業株式会社から提供されたSulbenicillin

どを根拠とした。

投与期間は、pilot study の成績から5日間投与と7日間投与との間に有効率の点で差が認められないことから、今回の検討では5日間と決めたが、重篤な副作用や、症状、所見の悪化をきたした場合には投与を中止することにした。また投与開始日の尿培養の成績で、緑膿菌が検出されなかった場合も投与を中止してよいことにした。

なお、併用薬剤についてはとくに規制はしなかったが、後述の脱落規定の項で述べるように、臨床効果に影響ありと考えられる薬剤が併用された場合には脱落として、臨床効果の判定は行なわないことにした。

#### 4. 臨床効果および副作用の判定

投与開始日を0日目と定め、0日目および5日目にそれぞれ自覚症状のチェック、尿検、尿培養を行ない、また自覚的副作用については毎日観察した。なお尿沈渣の検査方法は河田ら<sup>4)</sup>の方法にしたがい、膿尿の程度の種類はUTI薬効評価基準<sup>5)</sup>にしたがい、Ⅲ、Ⅱ、Ⅰ、Ⅳ、Ⅴの5段階に分類した。

また、投与前3日以内および投与終了後3日以内に血液、腎、肝機能検査を行ない、薬剤の影響を検討した。検査項目は血液所見として赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血小板数、肝機能の指標としてGOT、GPT、Al-Paseおよびビリルビンまたは黄疸指数、腎機能の指標としてBUNおよび血清クレアチニンとした。

臨床効果の判定は原則として5日目に行なうこととし、総合臨床効果の指標としては膿尿と細菌尿とをとりあげた。

それぞれの判定基準はFig. 4に示したが、まず膿尿は正常化、改善、不変の3段階に判定することとし、また細菌尿は陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定することとしたが、混合感染例においては総菌数を指標とした。これら膿尿と細菌尿の推移にもとづき、総合臨床効果は著効、有効、無効の3段階に判定した。

なお自覚症状については、慢性複雑性尿路感染症における自覚症状の発現率が低いことから、臨床効果判定の指標としてはとりあげず、基礎疾患に由来する症状を除き、尿路感染症自体に由来する症状だけを選び別途集計して参考資料とした。

また混合感染例を含めて、分離菌株ごとに菌種別の細菌学的効果を消失または存続のいずれかに判定し、菌種別細菌消失率として集計した。

効果の判定はコントローラー(田中恒男)、および4名の共同研究者(西浦常雄、河村信夫、齊藤功、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

Fig. 4 Criteria for clinical evaluation

#### Efficacy on pyuria

After / Before	Ⅲ	Ⅱ	10~29 cells/HPF (+)	5~9 cells/HPF (±)	0~4 cells/HPF (-)
Ⅲ				Decreased	
Ⅱ		Un-changed			Cleared
10~29 cells/HPF (+)					

#### Efficacy on bacteriuria

Infecting organism	0	<10 <sup>4</sup> cells/ml	≧10 <sup>4</sup> cells/ml
0	Eliminated		Replaced
<10 <sup>2</sup> cells/ml	Suppressed		
≧10 <sup>2</sup> cells/ml		Unchanged	

\* Replaced organism by cross infection

#### Overall clinical efficacy

Pyuria / Bacteriuria	Pyuria		
	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Suppressed		Good	
Replaced			
Unchanged			Poor

コード開鍵前に行なった。

臨床検査所見については、各施設の正常範囲を逸脱した症例につき主治医のコメントを求め、最終的に効果判定委員会において薬剤の影響によるものか否かを判定した。

また総合臨床効果とは別に、全般的効果と副作用を考慮し、従来の薬剤とも比較した上での総合的な薬剤の有用性を、次の5段階に主治医が判定した。

- i) 非常に満足
- ii) 満足
- iii) まずまず
- iv) 不満
- v) 使用にたえない

検討期間中に分離された細菌はすべて東京薬科大学第二微生物学教室(河野 恵)において日本化学療法学会標準法にしたがい、TIPCとSBPCのMICを測定し、また緑膿菌についてはさらに血清型別分類も行なった。

#### 5. 脱落規定

Table 3 Patient studied

Patient	TIPC	SBPC	Statistical analysis
Total No. of cases	62	58	$\chi_0^2=0.178$ N. S.
No. of cases excluded	17	12	
No. of drop out cases		1	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	45	45	
No. of cases evaluated for side effect	45	46	

Table 4 Reason for exclusion and drop out

Reason		TIPC	SBPC
Exclusion	i) Pyuria less than 10 cells/HPF	2	1
	ii) Bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> cells/ml	3	2
	iii) Pyuria less than 10 cells/HPF and bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> cells/ml	2	0
	iv) Proved to be other than complicated UTI+(iii)	2	0
	v) Strains other than <i>Ps. aeruginosa</i>	8	8
	vi) Age under 15 years	0	1
	Sub total	17	12
Drop out	Different from schedule	0	1
Total		17	13

検討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にした。なお、脱落の判定についても除外の判定と同様に、効果判定委員会がこれを行なった。

- i) 0日目あるいは5日目の尿検(白血球数)および尿培養(菌種、菌数)で、実施されていない項目のある症例
- ii) 尿検、尿培養の検査日のずれが2日以上ある症例
- iii) 規定通りに投与されなかった症例
- iv) 副作用のため投与が中止された症例
- v) 途中でキーコードが開鍵された症例
- vi) 臨床効果に影響ありと認められる薬剤が併用された症例
- vii) その他、効果判定委員会が脱落と認めた症例

#### 6. 開 鍵

検討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、完全に検討条件をみたす症例について、あらかじめ定めた判定基準にしたがい、効果判定委員会が臨床効果の判定を行なった。また、MIC および緑膿菌血清型別の成績を調査表に記入し、検討参加者全員が出席し、判定に対する主治医の異議が

ないことを確認した上で、コントローラー立会いのもとにキーテーブルが開かれた。

#### 7. 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 YATES の補正を行なった  $\chi^2$  検定法、FISHER の直接確率計算法、t 検定法あるいは MANN-WHITNEY の U テスト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。

### II 結果ならびに解析

#### 1. 検討症例数 (Table 3)

総投与症例数120例中、TIPC 投与例は62例、SBPC 投与例は58例であったが、このうち除外症例は TIPC 投与群に17例 (27.4%)、SBPC 投与群に12例 (20.7%) あり、また脱落症例は SBPC 投与群に1例あったが、除外、脱落率の点で両群間に有意差は認められなかった。

除外、脱落の理由は Table 4 に示すように、投与前に検出された菌種が緑膿菌以外の菌種であったものが最も多く、ついで緑膿菌の菌数が 10<sup>4</sup> コ/ml 未満の症例が多かったが、除外、脱落の理由にかんして、両群間に差はみられなかった。

Table 5 Background characteristics

Characteristics		TIPC	SBPC	Statistical analysis
Sex	Male	38	36	$\chi_0^2=0.076$
	Female	7	9	N. S.
Age (year)	16~59	13	18	$\chi_0^2=0.787$
	60~88	32	27	N. S.
Site of infection	Kidney	13	11	$\chi_0^2=0.258$
	Bladder	21	23	N. S.
	Prostatic bed	11	11	
Underlying disease	Indwelling catheter	18	23	$\chi_0^2=1.219$
	Post prostatectomy	11	8	N. S.
	Calculus or Tumor	9	8	
	Urinary obstruction	7	6	
Weight (kg)	Mean value $\pm$ S. D. (Range)	52.2 $\pm$ 10.2 (32~81)	54.0 $\pm$ 9.5 (30~75)	$t_0=0.884$ N. S.

Table 6 Background characteristics

Characteristics		TIPC	SBPC	Statistical analysis
Catheter	Indwelled	18	23	$\chi_0^2=0.716$
	Not indwelled	27	22	N. S.
Symptom	+	15	15	$\chi_0^2=0.050$
	-	30	30	N. S.
Grade of pyuria	10~29 cells/HPF	6	13	$\chi_0^2=3.98$
	++	18	18	N. S.
	+++	21	14	
Type of infection	Simple	34	30	$\chi_0^2=0.486$
	Mixed	11	15	N. S.
BUN (mg/dl)	8~20	32	35	$\chi_0^2=0.233$
	21~80	13	10	N. S.
s-Cr. (mg/dl)	0.5~1.0	19	27	$\chi_0^2=3.045$
	1.1~9.5	25	15	N. S.
	Unknown	1	3	

これらの除外，脱落を除く90例について，背景因子の検討，臨床効果の判定が行なわれたが，その内訳はTIPC投与群，SBPC投与群ともに45例ずつであった。なお副作用の検討は，脱落となったSBPC投与群の1例を加えた91例（TIPC投与群45例，SBPC投与群46例）について行なった。

## 2. 患者の背景因子

背景因子の解析結果をまとめてTable 5, 6に示す。まず性別では両群ともに男子が多く，TIPC投与群38例（84%），SBPC投与群36例（80%）であったが，男女比

にかんして両群間に有意差はなかった。また年齢分布は両群ともに高年齢層が多い傾向がみられたが，これを60才未満と以上の2群に大別して検討すると，60才以上の症例はTIPC投与群に32例（71%），SBPC投与群に27例（60%）となり，やはり有意差はみられなかった。

感染部位は腎，膀胱，前立腺床に分けて検討したが，両群ともに膀胱が最も多く，腎と前立腺床はほぼ同数であり，その分布にかんして有意差はない。つぎに基礎疾患はまずカテーテル留置群と非留置群に大別し，非留置群をさらに前立腺術後，結石・腫瘍，尿路通過障害に細

Table 7 Organisms isolated from urine

Organism	TIPC	SBPC	Statistical analysis
<i>Ps. aeruginosa</i> alone	34	30	$\chi_0^2=0.486$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>		2	$P_0=0.497$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Klebsiella</i>	3	3	$P_0=1.0$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Enterobacter</i>		1	$P_0=0.998$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Proteus</i>	2	1	$P_0=0.998$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> +GPC	5	4	$P_0=0.998$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> +YLO		1	$P_0=0.998$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>		1	$P_0=0.998$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Enterobacter</i> + <i>Proteus</i>		1	$P_0=0.998$ N. S.
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>Klebsiella</i> +GPC	1	1	$P_0=1.0$ N. S.
Total No. of cases	45	45	

別し、結局全体を4群に分けて検討したが、両群ともにカテーテル留置群が最も多く、ついで前立腺術後群が多かったが、その分布にかんして両群間に有意の偏りは認められず、また留置群と非留置群とに大別しての比較では、カテーテル留置例は TIPC 投与群に18例 (40%)、SBPC 23例 (51%) と、若干 SBPC 投与群に多かったが有意の差ではなかった。

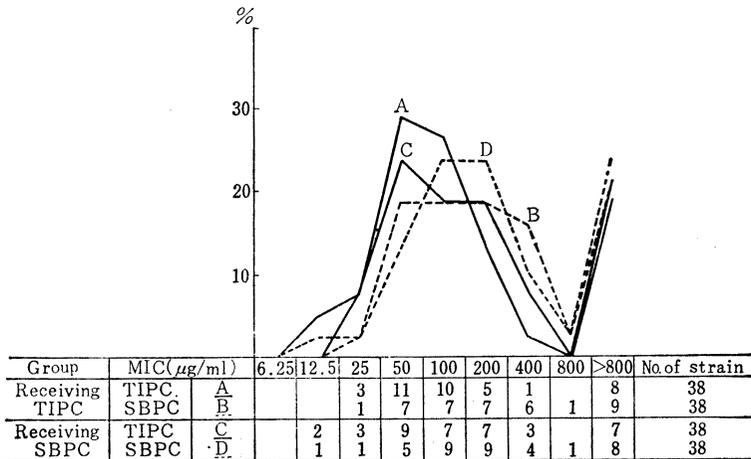
症状を呈した症例は両群ともに15例で全く差がなかったが、症状発現率は33%と低かった。投与前の膿尿の程度は+ (10~29コ/HPF)、++ (30コ/HPF以上で血球の占める面積が視野の1/2未満)、+++ (血球の占める面積が視野の1/2以上) の3段階に分けて比較した。この場合、++ は両群ともに18例 (40%) で差はなかったが、+ については TIPC 投与群が6例 (13%)、SBPC 投与群が13例 (29%)、+++ では TIPC 投与群が21例 (47%)、SBPC 投与群が14例 (31%) と TIPC 投与群において、+ がすくなく、+++ が多い傾向を示したが有意の差ではなかった。

感染形態では両群ともに単独感染例が多く、TIPC 投与群34例 (76%)、SBPC 投与群30例 (67%) であったがこれも有意差はなく、また BUN、s-Creatinine につ

Table 8 Distribution of sero type of *Ps. aeruginosa*

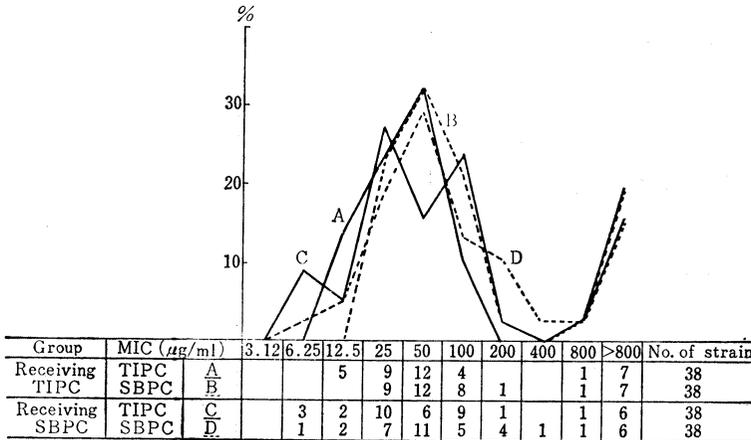
Sero type	TIPC	SBPC
A	1	1
B	4	2
C	4	3
D	3	2
E	8	10
G/F	1	0
G	1	4
H	2	6
I	5	3
J	1	1
L	1	0
M	3	3
I/M	1	0
L/I	1	0
N. T.	2	3
Unknown	7	7
Total	45	45

Fig. 5 Distribution of sensitivity to *Ps. aeruginosa*  
1. Inoculum size 10<sup>8</sup> cells/ml



Statistical analysis: A vs C  $Z_0=0.042$  N.S.  
B vs D  $Z_0=0.344$  N.S.  
A, C vs B, D  $Z_0=2.310$   $P<0.05$

Fig. 6 Distribution of sensitivity to *Ps. aeruginosa*  
2. Inoculum size 10<sup>6</sup> cells/ml



Statistical analysis: A vs C  $Z_0=0.186$  N.S.  
B vs D  $Z_0=0.160$  N.S.  
A, C vs B, D  $Z_0=1.502$  N.S.

いても同様に両群間で差は認められなかった。

つぎに投与開始日に尿中から分離された細菌の菌種は、Table 7 のように緑膿菌との混合感染菌としてはグラム陰性桿菌が多かったが、その分布にかんして両群間に差はみられていない。

投与前の尿中から分離された緑膿菌に対する TIPC と SBPC の MIC は、両群ともに38株 (84%) について測定された。その分布は Fig. 5, Fig. 6 に示したように、

10<sup>8</sup> 接種, 10<sup>6</sup> 接種ともに TIPC の MIC にかんして TIPC 投与群 (A) と SBPC 投与群 (C) の間、および SBPC の MIC 分布にかんして TIPC 投与群 (B) と SBPC 投与群 (D) の間で有意差は認められず、したがって MIC 分布にかんしても対象の背景因子は均質であると考えられた。

しかし、投与薬剤に関係なく全体として TIPC の MIC 分布 (A+C) と SBPC の MIC 分布 (B+D) と

を比較すると、 $10^8$ コ/ml接種において  $P < 0.05$  で有意差が認められ、TIPC がよりすぐれた MIC を示した。

この場合 MIC 分布のピークは、TIPC では  $50 \mu\text{g/ml}$  に、SBPC では  $100 \sim 200 \mu\text{g/ml}$  にあり、また TIPC 投与群における TIPC の MIC 分布、SBPC 投与群における SBPC の MIC 分布も同じところにピークを認めることから、本検討における投与量の設定は、この点からも妥当であったと考えられる。

緑膿菌の血清型は Table 8 に示すように、各血清型に広く分布していたが、E, H, I などが多い傾向を示し、両群で大差はなく、また通常の血清型分布ともとくに異なる点はみられなかった。

先にも述べたように、自覚症状の認められた症例は両

群ともに15例であったが、症状の内訳は Table 9 に示したようなものであり、各症状の発現頻度にかんしても有意差は認められなかった。

このように TIPC 投与群および SBPC 投与群の両群間において、各種の患者特性について検討した結果、いずれの因子についても有意差が認められなかったことから、両群はほぼ均質な集団であり、充分に比較が可能であると考えられた。

### 3. 臨床成績

#### a. 臨床効果

##### i) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 10 に示すように、著効例は TIPC 投与群に 1 例 (2.2%)、SBPC 投与群に 3 例 (6.7

Table 9 Frequency of subjective symptom

Symptom	TIPC	SBPC	Statistical analysis
Pollakisuria	8	6	$P_0=0.772$ N. S.
Pain on urination	5	5	$P_0=1.0$ N. S.
Fever	5	4	$P_0=0.998$ N. S.
Discomfort on urination	1	2	$P_0=0.998$ N. S.
Sense of residual urine	1	0	$P_0=0.998$ N. S.
Lower abdominal pain	2	2	$P_0=1.0$ N. S.
Pain at fistula	1	0	$P_0=0.998$ N. S.
Total no. of symptom <sup>1</sup>	23	19	
No. of cases with symptom	15	15	$\chi_0^2=0.050$ N. S.
No. of cases without symptom	30	30	

Table 10 Overall clinical efficacy

Drug	No. of cases	Overall clinical efficacy (%)			Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor	
TIPC	45	1 (2.2)	15 (33.3)	29 (64.4)	"Ex.)*" $P_0=0.616$ N. S.
SBPC	45	3 (6.7)	13 (28.9)	29 (64.4)	"Ex.+G.)*" $\chi_0^2=0.048$ N. S.

\* Ratio of "Excellent"

\*\* Ratio of "Excellent+Good"

Table 11 Influence of site of infection on overall clinical efficacy

Site of infection	Drug	Overall clinical efficacy			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
Kidney	TIPC	1	3	9	13	"Ex." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	1	3	7	11	"Ex.+G." $P_0=1.0$ N. S.
Bladder	TIPC		7	14	21	"Ex." $P_0=0.534$ N. S.
	SBPC	2	6	15	23	"Ex.+G." $\chi_0^2=0.047$ N. S.
Prostatic bed	TIPC		5	6	11	
	SBPC		4	7	11	"G." $P_0=0.998$ N. S.

Table 12 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	Overall clinical efficacy			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
Indwelled	TIPC		6	12	18	
	SBPC		3	20	23	"G." $P_0=0.210$ N. S.
Not indwelled	TIPC	1	9	17	27	"Ex." $P_0=0.460$ N. S.
	SBPC	3	10	9	22	"Ex.+G." $\chi_0^2=1.564$ N. S.

Table 13 Influence of underlying disease on overall clinical efficacy

Underlying disease	Drug	Overall clinical efficacy			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
Indwelling catheter	TIPC		6	12	18	
	SBPC		3	20	23	"G." $P_0=0.210$ N. S.
Post prostatectomy	TIPC		5	6	11	
	SBPC		4	4	8	"G." $P_0=1.0$ N. S.
Calculus or Tumor	TIPC	1	1	7	9	"Ex." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	1	4	3	8	"Ex.+G." $P_0=0.234$ N. S.
Urinary obstruction	TIPC		3	4	7	"Ex." $P_0=0.384$ N. S.
	SBPC	2	2	2	6	"Ex.+G." $P_0=0.766$ N. S.

%)と SBPC 投与群にやや多かったが有意差はなく、著効を含めた有効率では両群ともに16例 (35.6%) で全く差はみられなかった。

感染部位別総合臨床効果は Table 11 のように、各薬剤ごとに感染部位別有効率には差はなく、また感染部位ごとに両薬剤間で有効率の差はみられない。

また、留置カテーテルの有無と総合臨床効果との関係は Table 12 のように、カテーテル留置症例における TIPC 投与群の有効率33.3%に対し、SBPC 投与群では13.0%と、TIPC 投与群の有効率が若干高かったが、有意の差とはなっていない。いっぽう、カテーテル非留置症例では TIPC 投与群の有効率37.0%に対し、SBPC 投与群では59.1%と SBPC 投与群の有効率が高かったがこれも有意の差ではなく、また非留置症例を基礎疾患により層別した場合にも、Table 13 のように、いずれの群でも両剤間で有意差はみられなかった。

投与前の膿尿の程度を3段階に分類し、各膿尿の程度ごとに両薬剤の総合臨床効果を比較すると Table 14 のように、両薬剤間で有意差は認められない。しかし全体

としてみた場合、膿尿の程度の軽い+では、程度の強い++、+++ に比し有効率は高い傾向であった。とくに著効例は+と++にだけ認められたが、著効の判定が細菌尿の陰性化と膿尿の正常化を条件としていることから、膿尿+++の症例に著効例がすくなくなる可能性は否定出来ない。

感染形態との関係をみると Table 15 のように、単独感染例において TIPC 投与群では著効を含めた有効率が44.1%、SBPC 投与群では46.7%であり、また混合感染例では TIPC 投与群が9.1%、SBPC 投与群が13.3%と、両群ともに混合感染例における有効率が低かったが、薬剤間の比較ではいずれもほぼ同等の有効率で、有意差は認められない。

#### ii) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 16 に示したが、対象が慢性複雑性尿路感染症であるためか、両剤ともに若干低いように思われた。まず正常化率にかんしては TIPC 投与群4例 (8.9%)、SBPC 投与群8例 (17.8%) で有意差はなく、SBPC 投与群における正常化率が若干高いようであるが、これは投与前の膿尿の程度で+の占める頻

Table 14 Influence of grade of pyuria on overall clinical efficacy

Grade of pyuria	Drug	Overall clinical efficacy			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
10~29 cells/HPF	TIPC	1	3	2	6	"Ex." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	1	5	7	13	"Ex.+G." $P_0=0.738$ N. S.
++	TIPC		5	13	18	"Ex." $P_0=0.484$ N. S.
	SBPC	2	4	12	18	"Ex.+G." $\chi_0^2=0.000$ N. S.
+++	TIPC		7	14	21	
	SBPC		4	10	14	"G." $P_0=1.0$ N. S.

Table 15 Influence of mixed infection on overall clinical efficacy

Type of infection	Drug	Overall clinical efficacy			Total	Statistical analysis
		Excellent	Good	Poor		
Simple	TIPC	1	14	19	34	"Ex." $P_0=0.520$ N. S.
	SBPC	3	11	16	30	"Ex.+G." $\chi_0^2=0.002$ N. S.
Mixed	TIPC		1	10	11	
	SBPC		2	13	15	"G." $P_0=1.0$ N. S.

Table 16 Efficacy on pyuria

Drug	No. of cases	Efficacy on pyuria (%)			Statistical analysis
		Cleared	Decreased	Unchanged	
TIPC	45	4 (8.9)	9 (20.0)	32 (71.1)	"Cl." $P_0=0.352$ N. S.
SBPC	45	8 (17.8)	4 (8.9)	33 (73.3)	"Cl.+De." $\chi_0^2=0.000$ N. S.

Table 17 Influence of the indwelling catheter on efficacy on pyuria

Catheter	Drug	Efficacy on pyuria			Total	Statistical analysis
		Cleared	Decreased	Unchanged		
Indwelled	TIPC	1	5	12	18	"Cl." $P_0=0.804$ N. S.
	SBPC	3	4	16	23	"Cl.+De." $\chi_0^2=0.019$ N. S.
Not indwelled	TIPC	3	4	20	27	"Cl." $P_0=0.478$ N. S.
	SBPC	5		17	22	"Cl.+De." $\chi_0^2=0.005$ N. S.

Table 18 Influence of grade of pyuria on efficacy on pyuria

Grade of pyuria	Drug	Efficacy on pyuria			Total	Statistical analysis
		Cleared	Decreased	Unchanged		
10~29 cells/HPF	TIPC	1	/	5	6	"Cl." $P_0=0.958$ N. S.
	SBPC	4		9	13	
+	TIPC	2	2	14	18	"Cl." $P_0=0.658$ N. S.
	SBPC	4		14	18	"Cl.+De." $P_0=1.0$ N. S.
++	TIPC	1	7	13	21	"Cl." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC		4	10	14	"Cl.+De." $P_0=0.834$ N. S.

度が SBPC 投与群において高い傾向にあったためと思われた。また正常化+改善率の点でも、TIPC 投与群13例 (28.9%), SBPC 投与群12例 (26.7%) で有意差はなかった。

膿尿に対する効果を留置カテーテルの有無により層別して両薬剤間で比較した場合にも、Table 17 のようにカテーテル留置症例、非留置症例ともに正常化率、正常化+改善率の点で有意差は認められず、また投与前の膿尿の程度との関係では、Table 18 のように全体としての正常化率は+に高く、++に低い傾向を示したが、各膿尿の程度ごとに両薬剤間で比較した場合、正常化率およ

び正常化+改善率にかんしていずれも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。まず陰性化率は、TIPC 投与群12例 (26.7%), SBPC 投与群13例 (28.9%) であり、また陰性化+減少率は TIPC 投与群14例 (31.1%), SBPC 投与群15例 (33.3%) となり、いずれも両剤間に有意差はなく、不変率は両剤ともに25例 (55.6%) であった。

感染部位別 (Table 20)、基礎疾患別 (Table 21) に層別して細菌尿に対する効果を両剤間で比較した成績に

Table 19 Efficacy on bacteriuria

Drug	No. of cases	Efficacy on bacteriuria (%)				Statistical analysis
		Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	
TIPC	45	12 (26.7)	2 (4.4)	6 (13.3)	25 (55.6)	"El." $\chi_0^2=0.000$ N. S.
SBPC	45	13 (28.9)	2 (4.4)	5 (11.1)	25 (55.6)	"El.+Su." $\chi_0^2=0.000$ N. S. "Un." $\chi_0^2=0.045$ N. S.

Table 20 Influence of site of infection on efficacy on bacteriuria

Site of infection	Drug	Efficacy on bacteriuria				Total	Statistical analysis
		Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged		
Kidney	TIPC	2	2	1	8	13	"El." $P_0=0.828$ N. S.
	SBPC	3	1	1	6	11	"El.+Su." $P_0=1.0$ N. S.
Bladder	TIPC	5		5	11	21	"El." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	6	1	3	13	23	"El.+Su." $\chi_0^2=0.023$ N. S.
Prostatic bed	TIPC	5			6	11	"El." $P_0=0.998$ N. S.
	SBPC	4		1	6	11	"El.+Su." $P_0=1.0$ N. S.

Table 21 Influence of underlying disease on efficacy on bacteriuria

Underlying disease	Drug	Efficacy on bacteriuria				Total	Statistical analysis
		Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged		
Indwelling catheter	TIPC	2	2	4	10	18	"El." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	2		4	17	23	"El.+Su." $P_0=0.440$ N. S.
Post prostatectomy	TIPC	5			6	11	"El." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	4			4	8	
Calculus or Tumor	TIPC	2		1	6	9	"El." $P_0=0.872$ N. S.
	SBPC	3	2		3	8	"El.+Su." $P_0=0.234$ N. S.
Urinary obstruction	TIPC	3		1	3	7	"El." $P_0=0.766$ N. S.
	SBPC	4		1	1	6	

Table 22 Influence of indwelling catheter on efficacy on bacteriuria

Catheter	Drug	Efficacy on bacteriuria				Total	Statistical analysis
		Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged		
Indwelled	TIPC	2	2	4	10	18	"El." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	2		4	17	23	"El.+Su." $P_0=0.440$ N. S.
Not indwelled	TIPC	10		2	15	27	"El." $\chi_0^2=0.386$ N. S.
	SBPC	11	2	1	8	22	"El.+Su." $\chi_0^2=1.564$ N. S.

Table 23 Influence of mixed infection on efficacy on bacteriuria

Type of infection	Drug	Efficacy on bacteriuria				Total	Statistical analysis
		Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged		
Simple	TIPC	11	2	4	17	34	"El." $\chi_0^2=0.009$ N. S.
	SBPC	11	2	4	13	30	"El.+Su." $\chi_0^2=0.025$ N. S.
Mixed	TIPC	1		2	8	11	"El." $P_0=1.0$ N. S.
	SBPC	2		1	12	15	

Table 24 Efficacy on symptom

Symptom	Drug	No. of cases	Efficacy on symptom		Statistical analysis
			Resolved	Persisted	
Pollakisuria	TIPC	8		8	$P_0=0.329$ N. S.
	SBPC	6	2	4	
Pain on urination	TIPC	5		5	
	SBPC	5		5	
Fever	TIPC	5	5		
	SBPC	4	4		
Discomfort on urination	TIPC	1	1		
	SBPC	2	1	1	
Sense of residual urine	TIPC	1	1		
	SBPC				
Lower abdominal pain	TIPC	2		2	
	SBPC	2	1	1	
Pain at fistula	TIPC	1	1		
	SBPC				
Cases with symptom	TIPC	15	4	11	$P_0=0.699$ N. S.
	SBPC	15	6	9	

においても、有意差は全くみられなかったが、留置カテーテルの有無により層別した場合には、Table 22 のように、陰性化率、陰性化+減少率にかんして両薬剤ともカテーテル留置症例より非留置症例において高い効果が得られているが、薬剤間の比較ではいずれも差は認められなかった。不変率にかんしては留置カテーテル症例において TIPC 投与群が10例 (55.6%)、SBPC 投与群が17例 (73.9%) であり、非留置症例では TIPC 投与群が15例 (55.6%)、SBPC 投与群が8例 (36.4%) となり、TIPC 投与群では留置カテーテルの有無によって不変率は変わらないのに対し、SBPC 投与群では留置カテーテル症例において不変率の高い傾向が見られた。しかし両剤間の比較では留置例、非留置例ともに有意差を示さなかった。

また、感染形態との関係では Table 23 のように単独感染例、混合感染例ともに陰性化率、陰性化+減少率の点で両剤間に差は見られなかったが、単独感染と混合感染との比較では、両剤ともに単独感染例において高い細菌尿に対する効果が得られており、総合臨床効果において見られた傾向と同一であった。

#### iv) 症状に対する効果

投与前に症状を呈した症例について、症状の消失率を見ると、Table 24 のように TIPC 投与群では4例(26.7%)、SBPC 投与群では6例 (40.0%) に症状の消失を認めており、SBPC 投与群における症状消失率が若干高いが有意差はなく、また個々の症状の消失状況についても両群間で差は認められていない。

#### b. 細菌学的効果

投与前の細菌について、混合感染例を含め菌種ごとに細菌の消長を消失または存続のいずれかに判定した成績を、細菌学的効果として Table 25 に示した。この場合、投与前に認められた菌種が投与後認められなくなった場合を消失、投与前に認められた菌種と同じ菌種が投与後少数でも認められた場合は存続と判定し、これとは別に、投与前に認められなかった菌種が投与後検出された場合、これを投与後出現細菌として別途集計した。

*Ps. aeruginosa* についてみると、TIPC 投与群では消失18株 (40.0%)、SBPC 投与群では19株 (42.2%) であり、消失率の点で両剤間に差は認められなかった。

*Ps. aeruginosa* 以外の菌種は菌株数がすくないため一

Table 25 Bacteriological response

Organism	Drug	No. of strains	Bacteriological response		Statistical analysis	No. of strains appeared after treatment
			Eradicated	Persisted		
<i>Ps. aeruginosa</i>	TIPC	45	18	27	$\chi_0^2=0.000$ N. S.	
	SBPC	45	19	26		
<i>E. coli</i>	TIPC	3		3		3 2
	SBPC					
<i>Klebsiella</i>	TIPC	4	2	2		3 2
	SBPC	5	3	2		
<i>Proteus</i>	TIPC	2	1	1		2 2
	SBPC	2	2			
<i>Enterobacter</i>	TIPC	2				3
	SBPC		2			
<i>Citrobacter</i>	TIPC					1
	SBPC					
GPC	TIPC	6	6		$P_0=0.908$ N. S.	2
	SBPC	5	4	1		
<i>Corynebacterium</i>	TIPC					1
	SBPC					
YLO	TIPC	1		1		2
	SBPC					
<i>Candida</i>	TIPC					3
	SBPC					
<i>Serratia</i>	TIPC					2
	SBPC					

Table 26 Laboratory findings  
Abnormal findings

Kind of test		TIPC	SBPC	Statistical analysis
Blood	RBC	0/45	0/46	N. S.
	Hb	0/45	0/46	N. S.
	Ht	0/44	0/46	N. S.
	WBC	0/44	0/46	N. S.
	Platelet	0/36	0/36	N. S.
Hepatic function	GOT	1/44 (29→46)	0/43	N. S.
	GPT	1/44 (22→56)	0/42	N. S.
	Al-Pase	0/43	1/43 (56→90 I. U.)	N. S.
	Bilirubin or Icterus index	0/42	0/41	N. S.
Renal function	BUN	0/44	0/46	N. S.
	s-Cr.	0/43	0/42	N. S.

Table 27 Laboratory findings  
Change of mean value±S. D.

Kind of test		TIPC		SBPC	
		Before	After	Before	After
Blood	RBC ( $\times 10^4$ )	380±60	387±64	387±64	381±65
	Hb (g/dl)	11.8±2.1	11.6±2.0	12.1±2.1	11.9±2.1
	Ht (%)	35.5±5.6	34.8±5.3	36.0±5.6	35.3±6.0
	WBC	8,090±2,500	7,060±5,300	7,240±2,400	7,040±2,500
	Platelet ( $\times 10^4$ )	25.3±8.9	25.3±8.2	28.3±14.8	25.4±12.5
Hepatic function	GOT	25.8±23	19.6±8	24.6±14	25.5±15
	GPT	21.3±30	16.8±9	22.0±21	20.6±23
	Bilirubin	0.51±0.28	0.44±0.22	0.49±0.23	0.48±0.2
Renal function	BUN (mg/dl)	19.8±12.8	17.8±10.3	17.2±6.1	15.4±6.9
	s-Cr. (mg/dl)	1.39±1.38	1.32±1.15	1.06±0.32	1.05±0.47

括して消失率を算定すると、TIPC 投与群では12株中消失9株 (75.0%)、SBPC 投与群では18株中11株 (61.1%) で両剤間に差はみられなかった。なお、両剤とも *Ps. aeruginosa* の消失率よりもそれ以外の細菌の消失率が高かったが、これは *Ps. aeruginosa* 以外の細菌が、 $10^4$ コ/ml 以上の *Ps. aeruginosa* の混合感染菌として検出されたものであり、その菌数もすくないものが多かったためと推測される。

なお投与後出現細菌としては、TIPC 投与群は12株、SBPC 投与群では16株が検出されているが、全体としての出現頻度および菌種別頻度のいずれにおいても両剤間で差は認められていない。

### c. 副作用

副作用の検討は SBPC 投与群で脱落となった1例を加え、TIPC 投与群45例、SBPC 投与群46例について行なわれたが、自覚的副作用は両群ともに1例も認められず、また除外症例29例にも副作用の発現した症例は全く認められなかった。

臨床検査値の異常は Table 26 のように、血液所見および腎機能所見において異常値を呈した症例は両群ともに1例もなく、肝機能において両群ともに各1例に認め

られただけであった。TIPC 投与の1例は、投与前 GOT 29、GPT 22であったものが、投与終了翌日に GOT 46、GPT 56に上昇したものであるが、投与終了4日後には GOT 32、GPT 45に低下し、11日後には GOT 28、GPT 22と正常に復していることから、一過性の上昇と考えられた。また SBPC 投与の1例は、投与前 AI-Pase が56 I. U. であったが、投与終了翌日に90に上昇したもので、投与終了10日後には50に回復しており、これも一過性の上昇と考えられた。

Table 27 には投与前後の臨床検査値の平均を示したが、いずれの検査項目においてもとくに著明な変動は認められていない。なお AI-Pase については、施設によって測定法が異なり、単位が同一でないため平均値の算定は行なわなかった。

### d. 有用性

全般的効果と副作用とを考慮し、また従来の薬剤とも比較した上で総合的な薬剤の有用性を主治医が判定したが、その結果は Table 28 に示すとおりである。すなわち非常に満足と満足とを加えた症例は、TIPC 投与群に20例 (44.4%)、SBPC 投与群に19例 (42.2%) あり、両群間に有意差を認めなかったが、両薬剤群とも、総合

Table 28 Usefulness

Drug	No. of cases	Usefulness (%)					Statistical analysis
		Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Common	Unsatisfactory	Useless	
TIPC	45		20 (44.4)	11 (24.4)	14 (31.1)		$Z_0=0.371$
SBPC	45	1 (2.2)	18 (40.0)	9 (20.0)	17 (37.8)		N. S.

Table 29 Bacteriuria before treatment

Culture before treatment		Culture at initiation of treatment		No. of cases	
Done	<i>Ps. aeruginosa</i> $\geq 10^4$	<i>Ps. aeruginosa</i> $\geq 10^4$	86	102	
		<i>Ps. aeruginosa</i> $< 10^4$	2		
		Other strain	6		
		Negative	7		
		Not done	1		
	Other strain	Other strain	1		
Not done		<i>Ps. aeruginosa</i> $\geq 10^4$	8	17	
		Other strain	9		
Total				120	

臨床効果における著効+有効率よりも若干高い結果であった。また、これに“まずまず”を加えた率は TIPC 投与群が31例 (68.9%)、SBPC 投与群が28例 (62.2%) であったが、これも両群間で差は認められなかった。

## 考 按

### 1. 臨床効果および有用性について

緑膿菌性尿路感染症は、抗緑膿菌製剤の開発、普及ともない、近年若干減少の傾向を示しているとは言うものの、今日なお日常遭遇する頻度の高い感染症であり、院内感染としての性格もあるため、適切な治療を行わなければ容易に他の患者にも感染し、短期間に院内に蔓延することも稀ではない。いっぽう、尿路における緑膿菌感染は、もっぱら基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症として発生するため、その根絶は一般に困難であり、いわゆる難治性尿路感染症の代表的な存在と考えられている。

現在、この緑膿菌性尿路感染症に対して有効な薬剤としては、Gentamicin (GM) や、Dibekacin (DKB)、Amikacin (AMK) などのアミノ配糖体系抗生物質と、CBPC、SBPC などのペニシリン系薬剤とが挙げられる。

しかし、アミノ配糖体系抗生物質はその第8脳神経障害や腎障害に対する懸念から、多少とも腎機能が障害されていることが多く、また老人にも多い緑膿菌性複雑性尿路感染症に対して、その充分量を、充分期間使用出来ることはむしろ少なく、ここに CBPC や、SBPC のような副作用の少ないペニシリン系薬剤が、緑膿菌性複雑性尿路感染症に対する治療薬剤として用いられる価値があるものと考えられる。

したがって、この CBPC や SBPC よりも緑膿菌に対する抗菌力の点ですぐれている TIPC が、抗菌力に比例した臨床効果を発揮し、しかも CBPC や SBPC と同様に副作用がすくないとすれば、緑膿菌性尿路感染症に対して有用な薬剤となり得ることは容易に推測出来る。

今回の臨床成績では、TIPC の1日2g投与は、緑膿菌性複雑性尿路感染症に対して、SBPC の1日4g投与と全く同等の35.6%の有効率を得ており、また緑膿菌に対する細菌学的効果においても、その消失率は40.0%と SBPC の42.2%に匹敵する成績を得ている。

しかし、有効率の点で倍量の SBPC と同等であったとは言え、これを絶対値としてみた場合35.6%の有効率は若干低く、TIPC の open trial の全国集計<sup>6)</sup>における緑膿菌性尿路感染症に対する有効率61.4%と比較しても、back ground の相違、投与量、投与期間の相違、判定法の相違があるとは言え、やはり低率であることは否

定出来ない。その理由としてはいくつかの因子が考えられるが、今回の検討では対象菌種を緑膿菌に限ったため、投与開始1週間以内に尿培養を行ない、緑膿菌の存在を確認した上で投与を開始しているが、前培養では緑膿菌が  $10^4$  コ/ml 以上存在していたのに、投与開始日の培養では緑膿菌が陰性またはその菌数が  $10^4$  コ/ml 未満になった症例が14.7%あり (Table 29)、これらの症例は効果判定から除外されているので、無作為に薬剤の投与を行ない、その中から緑膿菌症例を抽出して有効率を算定した場合に比し、このぶんだけ細菌学的効果が低下したことも原因の1つと考えられよう。今後このような定常性の低い緑膿菌性細菌尿についても検討する必要があるように思われる。

### 2. 副作用について

今回の検討では、TIPC 投与45例中自覚的な副作用は1例も認められず、また臨床検査値においても血液所見、腎機能所見において異常を呈した症例はなく、わずかに肝機能において GOT、GPT の一過性上昇を示した例が1例見られたに過ぎなかった。また、open trial における副作用の全国集計<sup>7)</sup>でも、自覚的副作用は成人668例中3.9%に発現しただけであり、臨床検査値の異常も好酸球増多1.6%、GOT 上昇1.7%、GPT 上昇0.9%、Al-Pase 上昇0.2%、BUN 上昇0.4%、S-creatinine 上昇0.2%と報告されていることから、本剤は副作用の少ない、安全性の高い薬剤であると結論することが出来る。

## 結 論

緑膿菌性尿路感染症に対する TIPC の治療効果と副作用とを客観的に評価する目的で、緑膿菌による成人の慢性複雑性尿路感染症を対象に、SBPC 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. 総投与症例120例中除外例は29例、脱落例が1例あり、これを除く90例について背景因子の検討、臨床効果の判定が行なわれたが、その内訳は TIPC 投与群、SBPC 投与群ともに45例であった。

2. 患者特性にかんしては、各種の背景因子について検討を行なったが、いずれの項目についても両群間に有意差はなく、両群はほぼ均質な集団であり、充分比較可能と考えられた。

3. 投与量は TIPC 1日2g、SBPC 1日4g とし、これを1日2回に分けて静注し、5日間の投与を行なった後臨床効果の判定を行なった。全体集計において、まず総合臨床効果では、著効率は TIPC 投与群2.2%、SBPC 投与群6.7%であり、著効+有効率は TIPC 投

与群, SBPC 投与群ともに35.6%で, 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および自覚症状に対する効果についても同様に有意差は認められなかった。

4. 層別集計としては感染部位別, 基礎疾患別, 感染形態別など, いくつかの背景因子ごとに総合臨床効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿に対する効果などを検討したが, いずれの項目についても両剤間に有意差は認められなかった。

5. 細菌学的効果の検討では, *Ps. aeruginosa* の消失率は TIPC 投与群で40%, SBPC 投与群では42%で, 両剤間に差は認められなかった。

6. 副作用については, TIPC 投与群45例, SBPC 投与群46例について検討したが, 自覚的な副作用は両群ともに1例もみられなかった。また, 臨床検査値の異常は TIPC 投与群に1例一過性に GOT, GPT の上昇, SBPC 投与群に1例一過性に Al-Pase の上昇がみられただけであり, TIPC は副作用の少ない, 安全な薬剤であると考えられた。

7. 以上の成績から, TIPC は緑膿菌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。

#### 文 献

1) 五島瑳智子: 新薬シンポジウム1. Ticarcillin, 抗

菌力。第25回日本化学療法学会総会, 1977(岐阜)

2) 国井乙彦: 新薬シンポジウム1. Ticarcillin, 吸収・分布・代謝・排泄。第25回日本化学療法学会総会, 1977(岐阜)

3) 嶋津良一, 加藤直樹, 河田幸道, 西浦常雄, 宮村隆三, 西村洋司, 田原達雄, 斉藤功, 清水保夫, 磯貝和俊: Ticarcillin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 25(9): 2809~2820, 1977

4) 河田幸道, 田原達雄, 西村洋司, 西浦常雄: 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) 大越正秋, 西浦常雄, 熊本悦明, 西村洋司, 斉藤豊一, 生亀芳雄, 河村信夫, 名出頼男, 河田幸道, 石神襄次, 新島端夫, 黒川一男, 百瀬俊郎: UTI 薬効評価基準 (第一版)。第25回日本化学療法学会総会発表, 1977(岐阜)

6) 仁平寛巳: 新薬シンポジウム1. Ticarcillin, 臨床一泌尿器科。第25回日本化学療法学会総会, 1977(岐阜)

7) 松本文夫: 新薬シンポジウム1. Ticarcillin, 臨床一副作用。第25回日本化学療法学会総会, 1977(岐阜)

A DOUBLE BLIND CONTROLLED STUDY TO COMPARE TICARCILLIN  
AND SULBENICILLIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC COMPLICATED  
URINARY TRACT INFECTIONS DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

YUKIMICHI KAWADA, RYOICHI SHIMAZU, MASANORI HORIE and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO and SHINICHI MIYAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

HISAO TAKAYASU

Department of Urology, Tokyo University, School of Medicine

TATSUO TAHARA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

YASUO HOSOI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Hospital at Aoyama

TOYOKAZU SAITO

Department of Urology, Toranomon Hospital

YOSHIO IKI

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

NOBORU ISHIBASHI and SETSUO MASHIMO

Department of Urology, Kitazato University, School of Medicine

ICHIRO NAGAKUBO

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

YASUhide YAMAMOTO and RYOJI UNNO

Department of Urology, Kawasaki City Hospital

KEN OHARA

Department of Urology, Saiseikai Kanagawa Hospital

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujitagakuen University, School of Medicine

YOSHIHITO BAN

Department of Urology, Gifu Prefectural Gero Onsen Hospital

KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki City Hospital

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Science, Faculty of Medicine, University of Tokyo

MEGUMI KONO

Department of Microbiology, Tokyo College of Pharmacy

For the purpose of evaluating objectively the treatment efficacy and side effect of ticarcillin (TIPC) in pseudomonal infections of urinary tract, this antibiotic was administered clinically at a daily dose of 2 g to chronic complicated urinary tract infections due to *Ps. aeruginosa* in adults, and the comparative investigations were performed by double blind method, using SBPC (4 g daily) as control, and the following conclusions were obtained.

1. Among total 120 cases treated, 29 cases were excluded, and 1 case was dropped out. Background factors were investigated between two drug groups on the remaining 90 cases (TIPC 45 cases, and SBPC 45 cases). As the result, no significant difference was found, and the two drug groups were nearly homogeneous.

2. As to the overall clinical effects, excellent rate was 2.2% in TIPC group, while 6.7% in SBPC group, and excellent plus good rate was 35.6% both in TIPC group and SBPC group, showing thus no significant difference between two groups. Effects on pyuria, bacteriuria, and subjective symptom exhibited similarly no significant difference.

3. Investigations of bacteriological effects showed that eradicated rate of *Ps. aeruginosa* was 40% in TIPC group, while 42% in SBPC group, exhibiting thus no difference between two groups.

4. Side effects were investigated on 45 cases of TIPC group and 46 cases of SBPC group, and no subjective side effects were noticed in any case of two groups. Abnormalities of laboratory test values were observed only in 1 case of TIPC group (transient elevation of GOT and GPT) and in 1 case of SBPC group (transient elevation of Al-Pase).

From the above results, TIPC may be considered to be a useful drug in the treatment of pseudomonal urinary tract infections.