

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

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

岡元 健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒川 一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

新島 端夫*

岡山大学医学部泌尿器科学教室

石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

黒田 恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

宮村 隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

弓削 順二

都職青山病院泌尿器科

島野 栄一郎

青梅市立総合病院泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

細井 康男

東京都立大塚病院泌尿器科

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学教室

白石 彰

東邦大学薬学部公衆衛生学教室

(昭和 53 年 1 月 18 日受付)

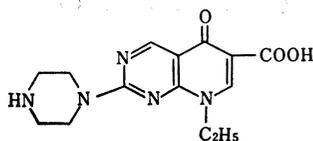
I. 緒 言

Pipemidic acid (以下 PPA と略す) は、大日本製薬

* 現 東京大学医学部泌尿器科学教室

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
環を有しており、化学構造上は piromidic acid (以下

Fig. 1 Chemical structure of pipemidic acid



PA と略す) や nalidixic acid (以下 NA と略す) に類似しているが、抗菌力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⁾。

本剤に関する基礎的ならびに臨床的検討の全国集計成績は、すでに 1975 年に開かれた第 23 回日本化学療法学会総会において、新薬研究会報告²⁾として発表され、化学療法剤としての本剤の有用性が確認されている。

尿路感染症に対しては河田ら³⁾が、複雑性尿路感染症を対象に、ampicillin (以下 ABPC と略す) を対照薬とした二重盲検法による検討の結果から、本剤は複雑性尿路感染の治療において有用な薬剤であると結論しているが、本剤の特徴が経口投与によって緑膿菌や変形菌による尿路感染症をも治療し得る点にあることから、今回はその後市販に供された経口抗緑膿菌・変形菌製剤である carindacillin (以下 I-CBPC と略す) を対照薬として選び、前回と同様に複雑性尿路感染症に対する本剤の治療効果と副作用および有用性とを客観的に評価するため、二重盲検法による比較検討を行なった。

II. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者は Table 1 の全国 48 研究参加機関を昭和 52 年 4 月上旬から同年 8 月上旬に至る 4 カ月間に受診した 15 才以上の入院または外来症例であるが、妊婦および授乳中の婦人、薬剤アレルギーまたはその既往のある症例、重篤な腎および肝機能障害を有する症例には原則として投与を行なわないことにした。

これらの患者条件に違反した症例以外にも、次の項目に該当する症例は除外症例として臨床効果の判定は行なわないこととした。

- i. 投与前の尿中生菌数が 10^3 コ/ml 未満の症例
- ii. 投与前の尿中白血球数が 5 コ/HPF 未満の症例
- iii. 尿路感染症に対する効果に影響を与える薬剤が併用された症例
- iv. その他効果判定委員会が除外と認めた症例

2. 供用薬剤

検討薬剤としては 1 錠中に PPA 500 mg を含有する淡黄色フィルムコーティング錠およびその placebo の乳糖・澱粉を主体とした淡黄色フィルムコーティング錠

(大日本製薬提供) を、また、対照薬剤としては 1 錠中に I-CBPC 500 mg を含有する黄色フィルムコーティング錠およびその placebo の乳糖を主体とする黄色フィルムコーティング錠 (台糖ファイザー提供) を用い、各薬剤の実薬と偽薬の非識別性については、日本科学技術連盟官能検査委員会の方法⁴⁾に従い、コントローラーが官能試験により確認した。投与に際しては、PPA を投与する場合には PPA 錠と I-CBPC-placebo 錠を、I-CBPC を投与する場合には I-CBPC 錠と PPA-placebo 錠とを組合せて投与することにより、両剤の識別が出来ないようにした。

両剤とも先に述べた組み合わせの方法により、実薬 1 錠と偽薬 1 錠の計 2 錠を 1 回分として透明なセロポリ袋につめ、1 日 4 回、7 日分を 1 症例分としてさらに不透明のセロポリ袋に密封した上で白箱におさめ、PPA-IC 錠と表示して薬剤の一連番号を付した。

薬剤の割付けはあらかじめコントローラーが無作為に行ない、配当表にもとづいて各研究参加機関に送付したが、薬剤照合表はコントローラーが検討期間終了まで保管した。

なお薬剤割付け後、臨床検討開始前にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、臨床検討期間前・後における各製剤の崩壊試験と含量試験を行なった。

崩壊試験は両剤の実薬、偽薬各 6 錠について、東京大学医学部付属病院分院薬剤部に依頼し、日本薬局方一般試験法第 33 項、崩壊試験法により行なった。また含量試験は両剤の実薬各 5 錠について、東京大学医科学研究所内科に依頼し、PPA は PPA 濃度測定小委員会の方法⁵⁾にしたがい、*E. coli* kp 株を検定菌とした円筒平板法により、I-CBPC は日本抗生物質医薬品基準 (追補)、カルベニシリンインダニルナトリウムの力価試験法にしたがい、*P. pyocyanea* NCTC 10490 株を用いた円筒平板法により行なった。

3. 投与方法

薬剤の投与方法は両剤とも 1 回 500 mg を 1 日 4 回 (毎食後の 3 回と就寝前の 1 回)、7 日間経口投与した。したがって両剤の投与量はいずれも 1 日 2 g となるが、このような投与量は、複雑性尿路感染症に対する I-CBPC の通常投与量が 1 日 2 g であること、また全国集計成績²⁾から、複雑性尿路感染症に対する PPA の投与量も 1 日 2 g が適当と考えられ、さらには既報³⁾の ABPC を対照薬とした二重盲検法による検討でも PPA の投与量を 1 日 2 g としていることなどを根拠として設定された。

4. 脱落規定

検討開始前にあらかじめつぎのような脱落規定を定

Table 1. Collaborated urological clinics

Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance (Dr. RYUZO MIYAMURA)
 Tokyo Metropolitan Hospital at Aoyama (Dr. JUNJI YUGE)
 Ohme City General Hospital (Dr. EI-ICHIRO SHIMANO)
 Tokyo Kyosai Hospital (Dr. ISAO SAITO)
 Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital (Dr. YASUO HOSO)
 Mitsui Memorial Hospital (Dr. YOJI NISHIMURA)
 Gifu University, School of Medicine (Dr. TSUNEO NISHIURA, Dr. YUKIMICHI KAWADA, Dr. MASANOBU HORIE) _
 Faculty of Medicine, Kanazawa University (Dr. KYO-ICHI KURODA, Dr. MITSUO OHKAWA)
 Maizuru Kyosai Hospital (Dr. TETSUJI KOSAKA, Dr. TADASHI TAYA)
 Naruwa General Hospital (Dr. MANABU TAKANO)
 Noto General Hospital (Dr. MICHIO OHTAKI)
 Komatsu City General Hospital (Dr. KATSUSUKE NAITO)
 Kobe University, School of Medicine (Dr. JOJI ISHIGAMI, Dr. NOBUO KATAOKA, Dr. SABURO TANIKAZE)
 Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital (Dr. KIYOTERU KURODA, Dr. EIJI NAKATSUKA)
 Kansai Rosai Hospital (Dr. MAMORU KURODA, Dr. KYUBEI HIROOKA)
 Shinko Hospital (Dr. YASUMASA TAKAHASHI)
 Kobe Rosai Hospital (Dr. HIROSHI SUEMITSU)
 Social Insurance General Hospital of Kobe (Dr. KAZUNORI TERASOMA)
 Hara Urological Clinic (Dr. SINJI HARA)
 Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital (Dr. KUNIHICO TANAKA)
 Nishiwaki City Hospital (Dr. KOJI HIKOSAKA)
 Himeji Red Cross Hospital (Dr. TOSHIHIKO MITA, Dr. MASAYUKI SUGIMOTO)
 Okayama University, Medical School (Dr. TADAO NIJIMA, Dr. KATSUYOSHI KONDO, Dr. HITOSHI TAKAMOTO)
 Tamano City Hospital (Dr. HIROSHI KATAYAMA)
 Okayama Red Cross Hospital (Dr. ATSUSHI KONDO)
 Okayama City Hospital (Dr. KATSUICHI NANBA)
 School of Medicine, Tokushima University (Dr. KAZUO KUROKAWA, Dr. NOBUO FUJIMURA, Dr. MASAOKI YUASA)
 Takamatsu Red Cross Hospital (Dr. AKIO IMAGAWA)
 Hiroshima University, School of Medicine (Dr. HIROMI NIHIRA, Dr. TOMOYUKI ISHIBE, Dr. HIROSHI ONO)
 Matsuyama Red Cross Hospital (Dr. TSUNEO SHIRAIISHI)
 Onomichi General Hospital (Dr. OSAMU TADO)
 Fukuyama National Hospital (Dr. KATSUHIKO KAJIO)
 Kure National Hospital (Dr. TAAKI HIRAYAMA, Dr. AKIRA MATSUKI)
 Hiroshima Prefectural Hospital (Dr. MASARU MIZOGUCHI, Dr. KOICHI MORI, Dr. CHIKAO MASU)
 Kyushu University, School of Medicine (Dr. SHUNRO MOMOSE, Dr. JOICHI KUMAZAWA, Dr. SEIICHI NAKAMUTA)
 Hiroshima Red Cross Hospital (Dr. HIROSHI HIRATA)
 Miyazaki Prefectural Hospital (Dr. KEN NAKAYAMA)
 Kitakyushu City Kokura Hospital (Dr. SEIICHIRO ANDO)
 Shin Nihon Seitetsu Yawata Hospital (Dr. HIROYUKI NAGAYOSHI)
 Kyushu Welfare Pension Hospital (Dr. TETSUO.OMOTO, Dr. TETSURO TAKESUE)
 Hamanomachi Hospital (Dr. KAN-ICHI EMOTO, Dr. KENJI AITO)
 Iryohojin Sanshin-kai Hara Hospital (Dr. SANSHIN HARA, Dr. AKITO YAMAGUCHI)
 Faculty of Medicine, Fukuoka University (Dr. KIMITAKA SAKAMOTO, Dr. KAZUHIRO OSHIMA, Dr. YASUHIRO FUJISAWA)
 Kurume University, School of Medicine (Dr. KOSAKU ETO, Dr. YUICHI SAKAI)
 School of Medicine, Kagoshima University (Dr. KEN-ICHIRO OKAMOTO, Dr. YOSHITADA OHI)
 Saga Prefectural Hospital (Dr. KEN-ICHI JINNOUCHI)
 Kagoshima City Hospital (Dr. SETSUO AZECHI)
 Kagoshima Prefectural Oshima Hospital (Dr. SHIN-ICHI NAGATA)

め、そのいずれかに該当した症例は脱落例として臨床効果の判定は行なわないことにした。

- i. 規定の検定（尿中白血球，尿培養）が行なわれていない症例
- ii. 検査が所定の検査日に行なわれていない症例
- iii. 規定通りに服薬しなかった症例
- iv. 追跡調査不能の症例
- v. その他，効果判定委員会が脱落と認めた症例

なお，所定の検査日とは，初診時を0日と定め，0日および第7日目を検査日とし，0日については-1日までを，また，第7日目については，-1日から+2日までを容認した。また，服薬違反については，総計56錠中48錠以上を服用した痢例については適用しないこととした。

5. 臨床効果の判定

投与開始直前および7日間の投与終了後に自覚症状のチェック，検尿，尿培養を行ない，臨床効果の判定を行った。

総合臨床効果はUTI研究会の判定基準⁹⁾に準拠し，膿尿と細菌尿とを指標として判定することとした。

まず，膿尿についてはFig.2の基準にしたがい，正常化，改善，不変の3段階に判定することとし，また細菌尿については，Fig.3の基準にしたがい，投与前の尿

Fig.2 Criteria for evaluation of efficacy on pyuria

After	Before	##	+	±	-
Before	##		Decreased		Cleared
+	(10 ³ -leuk/HPF)	Unchanged			
±	(5-leuk/HPF)				

Fig.3 Criteria for evaluation of efficacy on bacteriuria

Cases with infecting organism of $\geq 10^4$ cells/ml

Replaced organism by cross infection	0	< 10 ³ cells/ml	$\geq 10^3$ cells/ml
Infecting organism	0	Eliminated	Replaced
< 10 ³ cells/ml		Suppressed	
$\geq 10^3$ cells/ml			Unchanged

Cases with infecting organism of $10^4 > \sim \geq 10^3$ cells/ml

Replaced organism by cross infection	0	< 10 ³ cells/ml	$\geq 10^3$ cells/ml
Infecting organism	0	Eliminated	Replaced
< 10 ³ cells/ml			
$\geq 10^3$ cells/ml		Unchanged	

Fig.4 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy

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

中生菌数が $\geq 10^4$ コ/ml の場合には陰性化，減少，菌交代，不変の4段階に，菌数が $10^4 > \sim \geq 10^3$ コ/ml の場合には陰性化，菌交代，不変の3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て判定した。

これら膿尿と細菌尿との推移にもとづき，総合臨床効果はFig.4の基準にしたがい，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，一般に複雑性尿路感染症における自覚症状の発現頻度が低いことから，これを総合臨床効果の指標とすることを避け，有症状症例についてだけ自覚症状に対する効果を別途集計したが，この場合基礎疾患に由来する症状は除外し，尿路感染症自体に由来する症状だけを選び集計した。

細菌学的効果は混合感染例を含め分離菌株毎に消失または存続のいずれかに判定し，これを菌種別消失率として集計した。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とし，投与前に認められた菌種と同じ菌種が投与後にも認められた場合には，その菌数に関係なく存続と判定した。またこれとは別に，投与前には認められなかった菌種が，投与後あらたに認められた場合，これを投与後出現細菌として集計した。

なお除外，脱落および臨床効果の判定は，あらかじめ定めた規定にそって6名の共同研究者（西浦常雄，宮村隆三，大川光夫，三田俊彦，熊沢浄一，河田幸道）およびコントローラー（田中恒男）から成る効果判定委員会において，キーコード開鍵前に行なった。

6. 治療担当医による判定

前述の判定基準に基づく臨床効果の判定とは別に，治療担当医が独自の基準により臨床効果を著効，有効，やや有効，無効，判定不能の5段階に判定することとした。

また原因菌，基礎疾患，治療経過，臨床効果，副作用などを加味して，治療担当医が化学療法剤としての有用性を，非常に満足，満足，まずまず満足，不満，非常に不満の5段階に判定することとした。

7. MIC の測定

検討期間中に分離された尿中細菌は、岐阜大学泌尿器科において開錠前に、PPA と CBPC の MIC を測定した。MIC の測定法は日本化学療法学会標準法にしたがい、原液接種および 100 倍希釈液接種の 2 系列について行なった。また薬剤濃度は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 400 $\mu\text{g/ml}$ にいたる 11 段階とした。

8. 副作用の検討

副作用については除外、脱落例を含め可能なかぎり検討を行なうこととし、副作用が発現した場合には、その種類、発現日、程度、持続性、処置および経過などについて検討した。

9. 開錠

検討終了後調査表を回収し、記入事項の確認、除外および脱落の判定を行ない、完全に治験条件を満たした症例については、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。また副作用についても、除外、脱落例中副作用検討可能な症例を加え、薬剤の影響による副作用であるか否かを検討した。

これらの判定に対する治療担当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上で、研究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。なお途中開錠例は 1 例も認められなかった。

10. 統計的解析

検討症例の集計・解析はコントローラーがこれにあたり、成績の推計学的解析には原則としてノンパラメトリック法を用い、具体的には χ^2 検定法 (YATES の補正) あるいは FISHER の直接確率計算法を用いて行なったが、一部 t 検定法も用いた。危険率は両側危険率を採用し、5% を有意水準とし、有意水準 5% 以下には * 印を、1% 以下には ** 印を表中に付した。

III. 結 果

1. 供用薬剤の試験成績

まず PPA 錠と PPA-placebo 錠、I-CBPC 錠と I-CBPC-placebo 錠の非識別性に関しては、形状(大きさ、色調、光沢、臭、味)および硬度について官能試験を行なった結果、いずれの条件に関しても正しい弁別率は PPA では 500 試行中 0.5% 以下、I-CBPC では 1% 以下であり、両側とも弁別不可能であると判断された。

つぎに崩壊試験は検討開始前および終了後の 2 回にわたり、PPA 錠、PPA-placebo 錠、I-CBPC 錠、I-CBPC-placebo 錠の 4 種類各 6 錠について行なわれたが、その成績は Table 2 に示すとおりであり、いずれも基準に合致したものであることが確認された。

また含量試験は検討開始前および終了後の 2 回にわた

Table 2 Disintegration test

Drug		Prior		Posterior	
		No. of tablet tested	Result (min.)	No. of tablet tested	Result (min.)
PPA	Active	6	14.7 \pm 6.8	6	6.7 \pm 0.6
	Placebo	6	0.9 \pm 0.3	6	0.8 \pm 0.1
I-CBPC	Active	6	13.4 \pm 1.5	6	12.2 \pm 0.7
	Placebo	6	20.0 \pm 5.2	6	21.1 \pm 1.8

Table 3 Quantities test

Drug	Prior		Posterior	
	No. of tablet tested	Result (mg/T)	No. of tablet tested	Result (mg/T)
PPA	5	515 103.0%	5	503 100.6%
I-CBPC	5	550 110.0%	5	554 110.8%

り、PPA 錠、I-CBPC 錠の各 5 錠について行なわれたが、Table 3 に示すように PPA 錠は 103.0% および 100.6% と規定の 95~105% の範囲内にあり、また I-CBPC 錠も 110.0% と 110.8% で、規定の 85~125% の範囲内にあり、いずれも基準に合致するものであることが確認された。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた症例は Table 4 に示すように 586 例であったが、その内訳は PPA 投与例、I-CBPC 投与例ともに各 293 例であった。

除外症例は PPA 投与群に 22 例 (7.5%)、I-CBPC 投与群に 33 例 (11.3%) あり、また脱落例は PPA 投与群に 22 例 (7.5%)、I-CBPC 投与群に 16 例 (5.5%) あったが、除外率については $\chi^2=2.007 (P_0=0.156)$ 、また脱落率については $\chi^2=0.704 (P_0=0.401)$ であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。これら除外、脱落の 93 例を除く 493 例が完全に治験条件を満たしているものと判定され、背景因子の検討、臨床効果の判定がなされたが、その内訳は PPA 投与例が 249 例、I-CBPC 投与例が 244 例であった。

除外理由は Table 5 に、また脱落理由は Table 6 に示したが、いずれの項目に関しても両群間に有意差は認められていない。

3. 患者特性

完全に治験条件を満たした PPA 投与群の 249 例および I-CBPC 投与群の 244 例について背景因子の検討を行なった結果をまとめて Table 7 に示す。

まず性別では両群ともに男性が多く、また入院・外来

Table 4 Patients studied

	PPA	I-CBPC	Total	Statistical analysis
Total number of cases	293	293	586	
No. of cases excluded	22	33	55	N.S. $\chi^2=2.007$ ($P_0=0.156$)
No. of drop-out cases	22	16	38	N.S. $\chi^2=0.704$ ($P_0=0.401$)
No. of cases evaluated for clinical efficacy	249	244	493	N.S. $\chi^2=0.204$ ($P_0=0.653$)
No. of cases evaluated for side effects	288	291	579	N.S. $P=0.450$
No. of cases evaluated for usefulness	257	253	510	N.S. $\chi^2=0.136$ ($P_0=0.712$)

Table 5 Reason for exclusion

Reason	PPA	I-CBPC
1. { a) No underlying disease b) No underlying disease and negative urine culture	1 } 2 1 }	5 } 6 1 }
2. Bacteriuria less than 10^3 cells/ml	12	19
3. Bacteriuria less than 10^3 cells/ml and pyuria less than 5 cells/HPF	3	1
4. Pyuria less than 5 cells/HPF	3	4
5. Combined with anti-phlogistic agents	2	2
6. Others	0	1
Total	22	33

No statistical significance between PPA group and I-CBPC group.

Table 6 Reason for drop-out

Reason	PPA	I-CBPC
1. No examination	4	3
2. Examination at a later date	4	2
3. Error of dose and dosage	1	2
4. No follow-up	5	0
5. Discontinuation due to side effect	8	9
Total	22	16

No statistical significance between PPA group and I-CBPC group.

別では両群ともに外来症例が多いが、いずれも両群間に有意差は認められない。

混合感染率は PPA 投与群が 19.3%, I-CBPC 投与群が 23.8% で、これも有意差はなく、また、カテーテル留置症例の頻度も PPA 投与群が 30.1%, I-CBPC 投

与群が 34.8% で、やはり有意差は認められない。

感染部位は両群ともに膀胱が最も多く、ついで腎・前立腺床の順となっており、その頻度に関して両群間に有意差はない。

また、UTI 研究会の方法に従って疾患病態を Type I: 単独感染例のカテーテル留置群, Type II: 単独感染, カテーテル非留置で感染部位が前立腺床の症例, Type III: 単独感染, カテーテル非留置で感染部位が腎の症例, Type IV: 単独感染, カテーテル非留置で感染部位が膀胱の症例, Type V: 混合感染例のカテーテル留置群, Type VI: 混合感染例のカテーテル非留置群, の6群に分類した場合、両群に偏りは認められなかった。

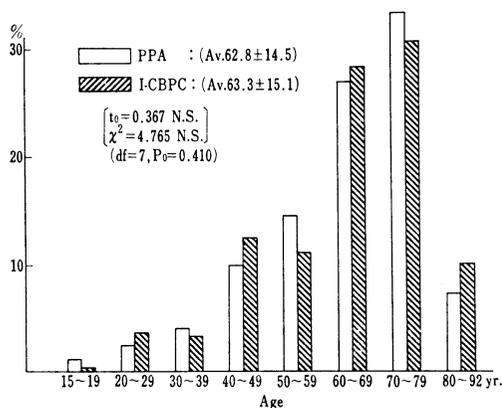
投薬前の膿尿の程度は、(±)~(卅)にいたる4段階に分類して検討したが両群間に有意な差はなく、また臨床効果に影響がないと考えられる薬剤を併用された症例の頻度も両群間に有意差はみられなかった、

年齢分布は Fig.5 に示すように、両群ともに 70 才代

Table 7 Background characteristics

Characteristics		PPA	I-CBPC	Statistical analysis
Sex	Male	196	184	N.S. $\chi^2=0.586$ ($P_0=0.444$)
	Female	53	60	
Status	Hospitalized	81	84	N.S. $\chi^2=0.123$ ($P_0=0.727$)
	Outpatients	168	160	
Simple or mixed infection	Simple	201	186	N.S. $\chi^2=1.220$ ($P_0=0.272$)
	Mixed	48	58	
Catheter	Indwelled	75	85	N.S. $\chi^2=1.044$ ($P_0=0.308$)
	Not indwelled	174	159	
Site of infection	Prostatic bed	55	37	N.S. ($\chi^2=3.910$, $df=2$, $P_0=0.162$)
	Kidney	70	76	
	Bladder	124	131	
Type of infection	Type I	49	53	N.S. ($\chi^2=5.568$, $df=5$, $P_0=0.289$)
	Type II	45	27	
	Type III	39	39	
	Type IV	68	67	
	Type V	26	32	
	Type VI	22	26	
Grade of pyuria	± (5~9 cells/HPF)	12	7	N.S. ($\chi^2=1.483$, $df=3$, $P_0=0.484$)
	+ (10~29 cells/HPF)	62	60	
	#	80	77	
	##	95	100	
Concomitant medication	(+)	31	34	N.S. $\chi^2=0.125$ ($P_0=0.727$)
	(-)	218	210	
Total		249	244	

Fig. 5 Age distribution



に最も多く、ついで 60 才代と、高令者が多く認められているが、各投与群の平均年齢およびその分布に関して両群間に有意差はなかった。

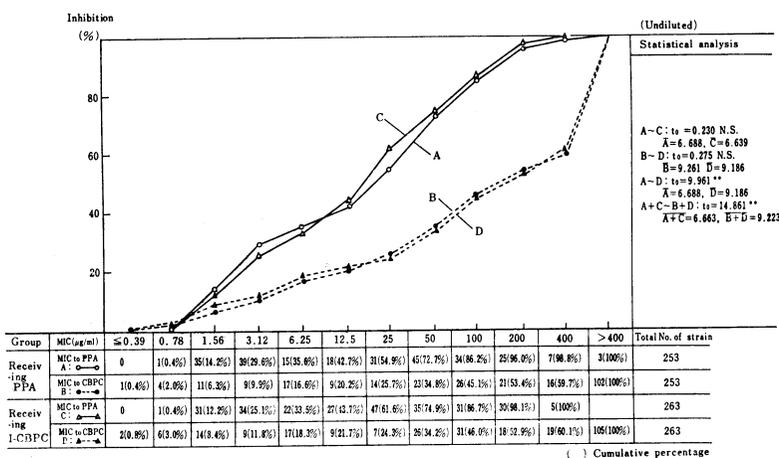
つぎに投与前に尿中から分離された細菌の菌種についてみると、PPA 投与群では 249 例から 314 株、I-CBPC 投与群では 244 例から 311 株が分離されており、これをグラム陰性桿菌 (GNB)、グラム陽性球菌 (GPC)、およびその他の細菌の 3 群に大別した場合、Table 8 のように GNB は PPA 投与群において 87.6%、I-CBPC 投与群において 87.5% と両群ともに GNB が大多数を占めているが両群間に有意差は認められず、また GNB を 9 菌種、GPC を 4 菌種に分類して、それぞれの菌種の分離頻度を両群間で比較すると、両群ともに *Pseudomonas* が最も多く、ついで *E. coli*、indole 陽性の *Proteus* 群の順となっているが、各菌種の分離頻度に関して両群間に有意差は認められなかった。

MIC の測定が行なわれた菌株は、PPA 投与群が 314 株中 253 株 (80.6%)、I-CBPC 投与群が 311 株中 263 株 (84.6%) であった。その MIC をみると、原液接種では Fig. 6 のように PPA、CBPC いずれの MIC に関

Table 8 Organism isolated from urine

Organism		PPA	I-CBPC	Statistical analysis
GNB	<i>E. coli</i>	62	53	N.S. $\chi^2=0.591$ ($P_0=0.442$) $\chi^2=0.617$ ($P_0=0.436$) $\chi^2=0.130$ ($P_0=0.719$) $\chi^2=0.005$ ($P_0=0.944$) $\chi^2=1.127$ ($P_0=0.289$) $\chi^2=0.161$ ($P_0=0.689$) $\chi^2=1.653$ ($P_0=0.197$) $\chi^2=0.055$ ($P_0=0.819$)
	<i>Klebsiella</i>	21	27	
	<i>Proteus</i>	60	64	
	{ <i>Proteus</i> (indole+)	34	41	
	{ <i>Proteus</i> (indole-)	26	23	
	<i>Pseudomonas</i>	80	81	
	<i>Serratia</i>	26	18	
	<i>Enterobacter</i>	13	10	
	<i>Citrobacter</i>	5	11	
Other GNB	8	8	$\chi^2=0.055$ ($P_0=0.819$)	
Sub-total		275	272	N.S. $\chi^2=0.006$ ($P_0=0.944$)
GPC	<i>S. aureus</i>	1	6	N.S. $P=0.068$ $\chi^2=0.001$ ($P_0=0.977$) $\chi^2=0.584$ ($P_0=0.448$) $P=0.063$
	<i>S. epidermidis</i>	13	12	
	<i>S. faecalis</i>	13	18	
	Other GPC	9	2	
Sub-total		36	38	N.S. $\chi^2=0.028$ ($P_0=0.865$)
Others		3	1	N.S. $P=0.624$
Total No. of strains		314	311	

Fig.6 Distribution of sensitivity



しても PPA 投与群と I-CBPC 投与群の間で有意差は認められなかったが、PPA 投与群における PPA の MIC (A) と、I-CBPC 投与群における CBPC の MIC (D) との間には有意の差が認められ、PPA の MIC が 2.5 管程度すぐれていた。そこで投与薬剤に関係なく、MIC の測定を行なった全 516 株について PPA の MIC (A+C) と CBPC の MIC (B+D) とを比較してみると、やはり PPA の MIC が有意にすぐれており、その差は 2.5 管であった。したがって先にみられた MIC の差は

薬剤自体の MIC の差であり、薬剤割付けの際に生じたものではないと考えられた。

100 倍希釈菌液接種時の MIC は Fig.7 に示したが、この場合も PPA, CBPC いずれの MIC に関しても両群間に有意差はなく、PPA 投与群における PPA の MIC (A) と I-CBPC 投与群における CBPC の MIC (D) との間には有意差が認められ、2.2 管程度 PPA の MIC がすぐれていたが、全株についての比較でもやはり有意差が認められ、その差は 2.4 管であることから MIC の

Fig.7 Distribution of sensitivity

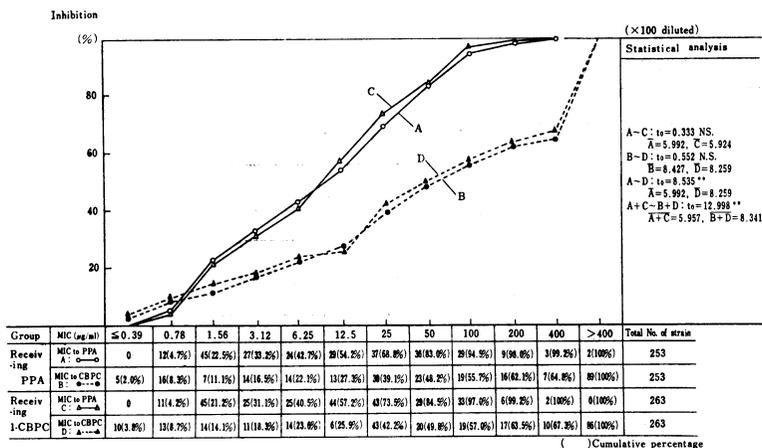


Table 9 Frequency of subjective symptoms

Symptom	PPA	I-CBPC	Statistical analysis
Fever	13	7	$\chi^2=5.181$ N.S. (df=4, $P_0=0.308$)
Pollakisuria	34	34	
Pain on urination	45	45	
Residual sensation	21	14	
Lumbago	1	6	
Flank pain	0	1	
Lower abdominal pain	2	1	
Lower abdominal discomfort	3	0	
Perineal pain	1	1	
Perineal discomfort	0	2	
Vesical discomfort	0	1	
Urethral discomfort	0	2	
Discomfort after urination	0	1	
General fatigue	1	0	
Total No. of symptoms	121	115	
No. of cases with symptom	73	73	$\chi^2=0.002$ N.S. ($P_0=0.968$)
No. of cases without symptom	176	171	

Table 10 Overall clinical efficacy

Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
					Ex.	Ex. + G.
PPA	53(21.3%)	82(32.9%)	114(45.8%)	249	N.S.	**
	135(54.2%)				$\chi^2=1.946$	$\chi^2=16.411$
I-CBPC	39(16.0%)	48(19.7%)	157(64.3%)	244	($P_0=0.165$)	($P_0=0.00005$)
	87(35.7%)					

Ratio of "Excellent" : Ex.
 Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

Table 11 Influence of mixed infection on overall clinical efficacy

Infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Ex.	Ex. + G.
Simple infection	PPA	45(22.4%)	71(35.3%)	85(42.3%)	201	N.S.	* *
		116(57.7%)					
Simple infection	I-CBPC	35(18.8%)	42(22.6%)	109(58.6%)	186	$\chi^2=0.549$ ($P_0=0.459$)	$\chi^2=9.642$ ($P_0=0.002$)
		77(41.4%)					
Mixed infection	PPA	8(16.7%)	11(22.9%)	29(60.4%)	48	N.S.	*
		19(39.6%)					
Mixed infection	I-CBPC	4(6.9%)	6(10.3%)	48(82.8%)	58	P=0.134	$\chi^2=5.520$ ($P_0=0.019$)
		10(17.2%)					

Ratio of "Excellent" : Ex.

Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

Table 12 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Ex.	Ex. + G.
Indwelled	PPA	2(2.7%)	21(28.0%)	52(69.3%)	75	N.S.	N.S.
		23(30.7%)					
Indwelled	I-CBPC	2(2.4%)	16(18.8%)	67(78.8%)	85	P=1.000	$\chi^2=1.418$ ($P_0=0.235$)
		18(21.2%)					
Not indwelled	PPA	51(29.3%)	61(35.1%)	62(35.6%)	174	N.S.	* *
		112(64.4%)					
Not indwelled	I-CBPC	37(23.3%)	32(20.1%)	90(56.6%)	159	$\chi^2=1.264$ ($P_0=0.263$)	$\chi^2=13.894$ ($P_0=0.0002$)
		69(43.4%)					

Ratio of "Excellent" : Ex.

Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

相違は薬剤自体に起因するものと考えられた。

自覚症状を呈した症例は PPA 投与群に 73 例 (29.3%)、I-CBPC 投与群に 73 例 (29.9%) みられたが、発現率に関して両群間に有意差はなく、また自覚症状の発現件数、個々の症状の発現率についても Table 9 のとおり、いずれも有意差は認められなかった。

このように PPA 投与群および I-CBPC 投与群の 2 群間において、各種の背景因子について比較を行なった結果、いずれの項目についても有意差は認められず、した

がって両群の比較は可能と考えられた。

4. 臨床効果

完全に治験条件を満たした PPA 投与群の 249 例、I-CBPC 投与群の 244 例について、総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果、自覚症状に対する効果、治療担当医により判定された臨床効果などについて検討が行なわれた。

i. 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 10 に示すように、PPA 投与

Table 13 Influence of site of infection on overall clinical efficacy

Site of infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Ex.	Ex. + G.
Kidney	PPA	8(11.4%)	27(38.6%)	35(50.0%)	70	N.S.	N.S.
		35(50.0%)					
Kidney	I-CBPC	9(11.8%)	17(22.4%)	50(65.8%)	76	$\chi^2=0.033$ ($P_0=0.857$)	$\chi^2=3.114$ ($P_0=0.079$)
		26(34.2%)					
Bladder	PPA	36(29.0%)	31(25.0%)	57(46.0%)	124	N.S.	•
		67(54.0%)					
Bladder	I-CBPC	27(20.6%)	26(19.8%)	78(59.5%)	131	$\chi^2=1.997$ ($P_0=0.179$)	$\chi^2=4.183$ ($P_0=0.041$)
		53(40.5%)					
Prostatic bed	PPA	9(16.4%)	24(43.6%)	22(40.0%)	55	N.S.	••
		33(60.0%)					
Prostatic bed	I-CBPC	3(8.1%)	5(13.5%)	29(78.4%)	37	$P_0=0.349$	$\chi^2=11.680$ ($P_0=0.0006$)
		8(21.6%)					

Ratio of "Excellent" : Ex.

Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

群では著効 53 例 (21.3%), 著効を含めた有効は 135 例 (54.2%), I-CBPC 投与群では著効 39 例 (16.0%), 著効+有効 87 例 (35.7%) であり, 著効率に関しては両群間に有意差は認められないが, 著効+有効率においては著明な差がみられ, PPA 投与群の成績が有意にすぐれていた。

つぎに感染状況により, 単独感染例と混合感染例とに分けて検討してみると, Table 11 のように単独感染例においては PPA 投与群の著効 45 例 (22.4%), 著効+有効 116 例 (57.7%) に対し, I-CBPC 投与群では著効 35 例 (18.8%), 著効+有効 77 例 (41.4%) となり, 著効率では両群間に有意差を認めないが, 著効+有効率は PPA 投与群が有意に高い。また混合感染例においても同様に著効率では有意差を認めないが, 著効+有効率に関しては PPA 投与群が 39.6%, I-CBPC 投与群が 17.2% で, PPA 投与群が有意に高かった。

カテーテル留置の有無と総合臨床効果との関係は Table 12 のとおり, カテーテル留置症例では著効率, 著効+有効率ともに両群間に有意差は認められないが, カテーテル非留置症例の著効+有効率において, PPA 投与群の 64.4% に比し, I-CBPC 投与群では 43.4% と, PPA 投与群の有効率が有意に高くなっている。

感染部位別総合臨床効果を両群間で比較すると, Table 13 のように腎では著効率に関しては有意差はなく, 著効+有効率でも PPA 投与群の 50.0% に対し, I-CBPC 投与群は 34.2% と, PPA 投与群の有効率が高い傾向を認めるが有意の差ではない。膀胱では著効率に

関してはやはり有意差は認められないが, 著効+有効率では PPA 投与群 54.0%, I-CBPC 投与群 40.5% と, PPA 投与群の有効率が有意に高く, また前立腺床でも著効率に有意差はないが, 著効+有効率では PPA 投与群の 60.0% に比し, I-CBPC 投与群では 21.6% と著明な差が認められ, PPA 投与群の有効率が有意に高かった。

UTI 研究会の方法に従って分類した疾患病態群別の総合臨床効果を両群間で比較すると, Table 14 のように著効率に関してはいずれの疾患病態群においても両群間に有意差は認められないが, 著効+有効率では Type II, Type VI において PPA 投与群の成績が有意にすぐれていた。

投薬前の膿尿の程度別に総合臨床効果を検討してみると, Table 15 のように膿尿 (±) と (++) の症例では著効率, 著効+有効率ともに両群間で有意差は認められないが, 膿尿 (+) の症例では PPA 投与群の著効率 32.3%, 著効+有効率 59.7%, I-CBPC 投与群の著効率 13.3%, 著効+有効率 25.0% と, 著効率, 著効+有効率ともに PPA 投与群が有意に高く, また膿尿 (≡) の症例では著効率では有意差を認めないが, 著効+有効率では PPA 投与群 55.8%, I-CBPC 投与群 37.0% と, PPA 投与群が有意に高かった。

ii. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 16 に示すように, PPA 投与群においては正常化 85 例 (34.1%), 正常化+改善 124 例 (49.8%), I-CBPC 投与群においては正常化 59

Table 14 Influence of type of infection on overall clinical efficacy

Type of infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Ex.	Ex. + G.
Type I	PPA	2(4.1%) 18(36.8%)	16(32.7%)	31(63.3%)	49	N.S.	N.S.
	I-CBPC	2(3.8%) 15(28.3%)	13(24.5%)				
Type II	PPA	9(20.0%) 29(64.4%)	20(44.4%)	16(35.6%)	45	N.S.	* *
	I-CBPC	2(7.4%) 7(25.9%)	5(18.5%)				
Type III	PPA	5(12.8%) 22(56.4%)	17(43.6%)	17(43.6%)	39	N.S.	N.S.
	I-CBPC	7(17.9%) 17(43.5%)	10(25.6%)				
Type IV	PPA	29(42.6%) 47(69.1%)	18(26.5%)	21(30.9%)	68	N.S.	N.S.
	I-CBPC	24(35.8%) 38(56.7%)	14(20.9%)				
Type V	PPA	0 5(19.2%)	5(19.2%)	21(80.8%)	26	/	N.S.
	I-CBPC	0 3(9.4%)	3(9.4%)				
Type VI	PPA	8(36.4%) 14(63.7%)	6(27.3%)	8(36.4%)	22	N.S.	*
	I-CBPC	4(15.4%) 7(26.9%)	3(11.5%)				

Ratio of "Excellent" : Ex.

Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

例 (24.2%), 正常化+改善 92 例 (37.7%) であり, 正常化率, 正常化+改善率ともに PPA 投与群が有意に高かった。

このほかの膿尿に対する効果の層別検討では, 感染状況別の単独感染例における正常化率で PPA 投与群 34.8%, I-CBPC 投与群 24.7%, カテーテル留置の有無で層別した場合のカテーテル非留置例における正常化率で PPA 投与群 40.2%, I-CBPC 投与群 28.9%, 感染部位別検討の腎における正常化+改善率で PPA 投与群 51.4%, I-CBPC 投与群で 28.9% と, いずれも PPA 投与群において有意に高かった。

さらに, 投与前の膿尿の程度により層別して検討すると, Table 17 のように, 膿尿 (±), (++) , (卅) の症例では, 両群間に有意差を認めないが, 膿尿 (±) の症

例の正常化率は PPA 投与群 53.2%, I-CBPC 投与群 28.3% と PPA 投与群の正常化率が有意に高かった。

しかし疾患病態群別に両群の膿尿に対する効果を比較すると, Type I から Type VI までの 6 群ではいずれも正常化率, 正常化+改善率ともに PPA 投与群が I-CBPC 投与群より高いが推計学的有意差は認められていない。

iii. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 18 のように, PPA 投与群では陰性化 108 例 (43.4%), 減少 9 例 (3.6%), 菌交代 45 例 (18.1%), 不変 87 例 (34.9%) であり, I-CBPC 投与群では陰性化 62 例 (25.4%), 減少 9 例 (3.7%), 菌交代 55 例 (22.5%), 不変 118 例 (48.4%) となり, 陰性化率, 陰性化+減少率のいずれに関しても

Table 15 Influence of grade of pyuria on overall clinical efficacy

Grade of pyuria	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Ex.	Ex. + G.
± (5~9 cells/HPF)	PPA	3(25.0%)	1(8.3%)	8(66.7%)	12	N.S.	N.S.
		4(33.3%)					
	I-CBPC	1(14.3%)	3(42.9%)	3(42.9%)	7	P=1.000	P=0.377
		4(57.2%)					
+	PPA	20(32.3%)	17(27.4%)	25(40.3%)	62	•	••
		37(59.7%)					
(10~29 cells/HPF)	I-CBPC	8(13.3%)	7(11.7%)	45(75.0%)	60	$\chi^2=5.152$ ($P_0=0.023$)	$\chi^2=13.609$ ($P_0=0.0002$)
		15(25.0%)					
#	PPA	17(21.3%)	24(30.0%)	39(48.8%)	80	N.S.	N.S.
		41(51.3%)					
	I-CBPC	17(22.1%)	14(18.2%)	46(59.7%)	77	$\chi^2=0.005$ ($P_0=0.944$)	$\chi^2=1.492$ ($P_0=0.223$)
		31(40.3%)					
#	PPA	13(13.7%)	40(42.1%)	42(44.2%)	95	N.S.	•
		53(55.8%)					
	I-CBPC	13(13.0%)	24(24.0%)	63(63.0%)	100	$\chi^2=0.005$ ($P_0=0.944$)	$\chi^2=6.185$ ($P_0=0.013$)
		37(37.0%)					

Ratio of "Excellent" : Ex.

Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

Table 16 Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
					Cl.	Cl. + De.
PPA	85(34.1%)	39(15.7%)	125(50.2%)	249	•	••
	124(49.8%)					
I-CBPC	59(24.2%)	33(13.5%)	152(62.3%)	244	$\chi^2=5.436$ ($P_0=0.020$)	$\chi^2=6.840$ ($P_0=0.009$)
	92(37.7%)					

Ratio of "Cleared" : Cl.

Ratio of "Cleared" + "Decreased" : Cl. + De.

PPA 投与群の成績が有意にすぐれていた。また、陰性化+減少率にさらに菌交代を加えても $\chi^2=8.594$ ($P_0=0.0034$) であり有意にすぐれていた。

感染状況により単独感染例と混合感染例とに分けて両群の細菌尿に対する効果を比較すると、Table 19 のように単独感染例では PPA 投与群の陰性化率 46.8%、陰性化+減少率 50.7% に対し I-CBPC 投与群の陰性化率は 31.2%、陰性化+減少率は 34.4% であり、また混合感染例でも PPA 投与群の陰性化率 29.2%、陰性化+減少率 31.3% に対し、I-CBPC 投与群では陰性化率 6.9%、陰性化+減少率 12.1% で、どちらも陰性化率、陰性化+減少率ともに PPA 投与群において有意

に高い。

留置カテーテルの有無により層別した場合には Table 20 のように、カテーテル留置例では陰性化率、陰性化+減少率ともに両群間に有意差を認めなかったが、カテーテル非留置症例では PPA 投与群の陰性化率 54.6%、陰性化+減少率 59.8%、I-CBPC 投与群の陰性化率 34.0%、陰性化+減少率 38.4% と、ともに PPA 投与群が有意に高かった。

また感染部位別に検討した場合には Table 21 のように、腎では陰性化率、陰性化+減少率ともに両群間に有意差を認めないが、膀胱および前立腺床では陰性化率、陰性化+減少率ともに PPA 投与群が有意に高かった。

Table 17 Influence of grade of pyuria on efficacy on pyuria

Grade of pyuria	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Cl.	Cl. + De.
± (5~9 cells/HPF)	PPA	4(33.3%)	0	8(66.7%)	12	N.S.	N.S.
		4(33.3%)					
	I-CBPC	2(28.6%)	0	5(71.4%)	7	P=1.000	P=1.000
		2(28.6%)					
+	PPA	33(53.2%)	0	29(46.8%)	62	**	**
		33(53.2%)					
(10~29 cells/HPF)	I-CBPC	17(28.3%)	0	43(71.7%)	60	$\chi^2=6.816$ ($P_0=0.009$)	$\chi^2=6.816$ ($P_0=0.009$)
		17(28.3%)					
#	PPA	29(36.3%)	13(16.3%)	38(47.5%)	80	N.S.	N.S.
		42(52.6%)					
	I-CBPC	22(28.6%)	6(7.8%)	49(63.6%)	77	$\chi^2=0.734$ ($P_0=0.340$)	$\chi^2=3.508$ ($P_0=0.062$)
		28(36.4%)					
‡	PPA	19(20.0%)	26(27.4%)	50(52.6%)	95	N.S.	N.S.
		45(47.4%)					
	I-CBPC	18(18.0%)	27(27.0%)	55(55.0%)	100	$\chi^2=0.030$ ($P_0=0.865$)	$\chi^2=0.035$ ($P_0=0.849$)
		45(45.0%)					

Ratio of "Cleared" : Cl.

Ratio of "Cleared" + "Decreased" : Cl. + De.

Table 18 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						El.	El. + Su.
PPA	108(43.4%)	9(3.6%)	45(18.1%)	87(34.9%)	249	**	**
	117(47.0%)						
I-CBPC	62(25.4%)	9(3.7%)	55(22.5%)	118(48.4%)	244	$\chi^2=16.816$ ($P_0=0.00004$)	$\chi^2=15.968$ ($P_0=0.00006$)
	71(29.1%)						

Ratio of "Eliminated" : El.

Ratio of "Eliminated" + "Suppressed" : El. + Su.

これを UTI 研究会の疾患病態群により層別して検討すると、Table 22 のように、Type I, III, IV, V においては陰性化率、陰性化+減少率ともにいずれも PPA 投与群が若干高いようであるが有意差は認めない。しかし Type II においては PPA 投与群の陰性化率 62.2%、陰性化+減少率 64.4% に対し、I-CBPC 投与群では陰性化率、陰性化+減少率ともに 22.2% であり、また Type VI においては PPA 投与群の陰性化率 54.5%、陰性化+減少率 59.1%、I-CBPC 投与群の陰性化率 15.4%、陰性化+減少率 23.1% となり、この 2 疾患病態群では陰性化率、陰性化+減少率ともに PPA 投与群が有意に高いとの結果が得られた。さらに投薬前の膿尿の程

度により層別した場合には、Table 23 のように膿尿(±)と(+)の場合には両群間に有意差を認めなかったが、膿尿(+)と(‡)では陰性化率、陰性化+減少率ともに PPA 投与群が有意に高くなっていった。

iv. 細菌学的効果

混合感染例を含めて分離菌株毎に判定した細菌学的効果を、尿中細菌の消失率として Table 24 に示した。

まず全体としての細菌消失率をみると、PPA 投与群では 314 株中 215 株 (68.5%)、I-CBPC 投与群では 311 株中 172 株 (55.3%) が消失しており、PPA 投与群の細菌消失率が有意に高い。これを GNB, GPC, その他の細菌に分けてみると、GPC およびその他の細菌群

Table 19 Influence of mixed infection on efficacy on bacteriuria

Infection	Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							El.	El. + Su.
Simple infection	PPA	94(46.8%)	8(4.0%)	36(17.9%)	63(31.3%)	201	**	**
		102(50.7%)						
Simple infection	I-CBPC	58(31.2%)	6(3.2%)	44(23.7%)	78(41.9%)	186	$\chi^2=9.194$ ($P_0=0.002$)	$\chi^2=9.870$ ($P_0=0.002$)
		64(34.4%)						
Mixed infection	PPA	14(29.2%)	1(2.1%)	9(18.8%)	24(50.0%)	48	**	*
		15(31.3%)						
Mixed infection	I-CBPC	4(6.9%)	3(5.2%)	11(19.0%)	40(69.0%)	58	P=0.004	$\chi^2=4.767$ ($P_0=0.029$)
		7(12.1%)						

Ratio of "Eliminated" : El.

Ratio of "Eliminated" + "Suppressed" : El. + Su.

Table 20 Influence of indwelling catheter on efficacy on bacteriuria

Catheter	Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							El.	El. + Su.
Indwelled	PPA	13(17.3%)	0	27(36.0%)	35(46.7%)	75	N.S.	N.S.
		13(17.3%)						
Indwelled	I-CBPC	8(9.4%)	2(2.4%)	31(36.5%)	44(51.8%)	85	$\chi^2=1.553$ ($P_0=0.211$)	$\chi^2=0.602$ ($P_0=0.436$)
		10(11.8%)						
Not indwelled	PPA	95(54.6%)	9(5.2%)	18(10.3%)	52(29.9%)	174	**	**
		104(59.8%)						
Not indwelled	I-CBPC	54(34.0%)	7(4.4%)	24(15.1%)	74(46.5%)	159	$\chi^2=13.487$ ($P_0=0.0002$)	$\chi^2=14.384$ ($P_0=0.0002$)
		61(38.4%)						

Ratio of "Eliminated" : El.

Ratio of "Eliminated" + "Suppressed" : El. + Su.

Table 21 Influence of site of infection on efficacy on bacteriuria

Site of infection	Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							El.	El. + Su.
Kidney	PPA	25(35.7%)	3(4.3%)	14(20.0%)	28(40.0%)	70	N.S.	N.S.
		28(40.0%)						
Kidney	I-CBPC	19(25.0%)	3(3.9%)	14(18.4%)	40(52.6%)	76	$\chi^2=1.510$ ($P_0=0.219$)	$\chi^2=1.516$ ($P_0=0.220$)
		22(28.9%)						
Bladder	PPA	53(42.7%)	5(4.0%)	28(22.6%)	38(30.6%)	124	*	*
		58(46.8%)						
Bladder	I-CBPC	36(27.5%)	6(4.6%)	35(26.7%)	54(41.2%)	131	$\chi^2=5.875$ ($P_0=0.016$)	$\chi^2=5.184$ ($P_0=0.023$)
		42(32.1%)						
Prostatic bed	PPA	30(54.5%)	1(1.8%)	3(5.5%)	21(38.2%)	55	**	**
		31(56.4%)						
Prostatic bed	I-CBPC	7(18.9%)	0	6(16.2%)	24(64.9%)	37	$\chi^2=10.242$ ($P_0=0.001$)	$\chi^2=11.295$ ($P_0=0.0008$)
		7(18.9%)						

Ratio of "Eliminated" : El.

Ratio of "Eliminated" + "Suppressed" : El. + Su.

Table 22 Influence of type of infection on efficacy on bacteriuria

Type of infection	Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							El.	El. + Su.
Type I	PPA	11(22.4%)	0	19(38.8%)	19(38.8%)	49	N.S.	N.S.
		11(22.4%)						
	I-CBPC	8(15.1%)	1(1.9%)	25(47.2%)	19(35.8%)	53	$\chi^2=0.488$ ($P_0=0.484$)	$\chi^2=0.198$ ($P_0=0.660$)
		9(17.0%)						
Type II	PPA	28(62.2%)	1(2.2%)	1(2.2%)	15(33.3%)	45
		29(64.4%)						
	I-CBPC	6(22.2%)	0	4(14.8%)	17(63.0%)	27	$\chi^2=9.288$ ($P_0=0.002$)	$\chi^2=10.412$ ($P_0=0.001$)
		6(22.2%)						
Type III	PPA	17(43.6%)	2(5.1%)	5(12.8%)	15(38.5%)	39	N.S.	N.S.
		19(48.7%)						
	I-CBPC	14(35.9%)	1(2.6%)	4(10.3%)	20(51.3%)	39	$\chi^2=0.214$ ($P_0=0.646$)	$\chi^2=0.469$ ($P_0=0.497$)
		15(38.5%)						
Type IV	PPA	38(55.9%)	5(7.4%)	11(16.2%)	14(20.6%)	68	N.S.	N.S.
		43(63.3%)						
	I-CBPC	30(44.8%)	4(6.0%)	11(16.4%)	22(32.8%)	67	$\chi^2=1.251$ ($P_0=0.263$)	$\chi^2=1.669$ ($P_0=0.197$)
		34(50.8%)						
Type V	PPA	2(7.7%)	0	8(30.8%)	16(61.5%)	26	N.S.	N.S.
		2(7.7%)						
	I-CBPC	0	1(3.1%)	6(18.8%)	25(78.1%)	32	P=0.197	P=0.582
		1(3.1%)						
Type VI	PPA	12(54.5%)	1(4.5%)	1(4.5%)	8(36.4%)	22	..	.
		13(59.0%)						
	I-CBPC	4(15.4%)	2(7.7%)	5(19.2%)	15(57.7%)	26	P=0.006	$\chi^2=5.045$ ($P_0=0.025$)
		6(23.1%)						

Ratio of "Eliminated" : El.

Ratio of "Eliminated" + "Suppressed" : El. + Su.

ではその消失率に関して両群間に有意差を認めないが GNB では PPA 陰与群 69.8%, I-CBPC 投与群 51.5% と, PPA 投与群の消失率が有意に高くなっている。

つぎに菌種別に消失率を比較してみると, PPA 投与群の消失率が有意に高い菌種としては *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Proteus* のうちでも indole 陽性の *Proteus* 群および *Citrobacter* があり, 逆に I-CBPC 投与群の消失率が有意に高い菌種としては *S. faecalis* が挙げられる。

さらに, 両剤の特徴の1つである *Pseudomonas* に対しては, I-CBPC 投与群の消失率が 51.9% で, PPA 投与群の消失率の 45.0% よりすぐれた効果がみられているが有意差は認められなかった。なお, これら以外の菌種では消失率に関して両群間に有意差は認められなかつ

た。

投与後出現菌については, PPA 投与群では 64 例(25.7%) に 74 株, I-CBPC 投与群では 74 例(30.3%) に 84 株認められ両群間に有意差は認められなかった。しかし, 出現菌種の分布は Fig. 8 に示すように, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などの主要菌種の出現率は PPA 投与群で低く, 全体として GNB の出現率が PPA 投与群で有意に低くなっているが, GNB のうちでも比較的検出頻度の低い菌種, たとえば, *Hafnia*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter*, *Moraxella* などを含むその他の GNB の出現率は PPA 投与群に高い。また, *S. epidermidis*, *S. faecalis* などの GPC でも PPA 投与群の出現率は高いようであり, それ以外の菌種 *Candida* などの出現率も有意に高くなっており, 出現菌種の分布に両群で若

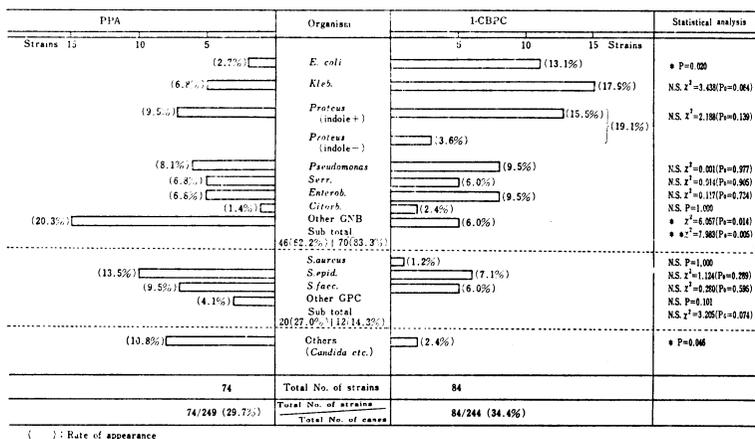
Table 23 Influence of grade of pyuria on efficacy on bacteriuria

Grade of pyuria	Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							El.	El. + Su.
± (5~9 cells/HPF)	PPA	3(25.0%)	1(8.3%)	3(25.0%)	5(41.7%)	12	N.S.	N.S.
		4(33.3%)						
	I-CBPC	3(42.9%)	1(14.3%)	1(14.3%)	2(28.6%)	7	P=0.617	P=0.377
		4(57.2%)						
+	PPA	26(41.9%)	5(8.1%)	15(24.2%)	16(25.8%)	62	*	**
		31(50.0%)						
(10~29 cells/HPF)	I-CBPC	12(20.0%)	1(1.7%)	17(28.3%)	30(50.0%)	60	χ²=5.857 (P₀=0.016)	χ²=9.423 (P₀=0.002)
		13(21.7%)						
#	PPA	35(43.8%)	1(1.3%)	12(15.0%)	32(40.0%)	80	N.S.	N.S.
		36(45.1%)						
	I-CBPC	23(29.9%)	4(5.2%)	18(23.4%)	32(41.6%)	77	χ²=2.676 (P₀=0.101)	χ²=1.225 (P₀=0.271)
		27(35.1%)						
#	PPA	44(46.3%)	2(2.1%)	15(15.8%)	34(35.8%)	95	**	**
		46(48.4%)						
	I-CBPC	24(24.0%)	3(3.0%)	19(19.0%)	54(54.0%)	100	χ²=9.722 (P₀=0.002)	χ²=8.652 (P₀=0.003)
		27(27.0%)						

Ratio of "Eliminated" : El.

Ratio of "Eliminated" + "Suppressed" : El. + Su.

Fig. 8 Organism appeared after treatment



干の相違が認められた。

v. 自覚症状に対する効果

基礎疾患に由来する症状を除き、尿路の感染に由来する症状だけをとりあげ検討した。

自覚症状の発現症例は両群各 73 例であるが、このうち PPA 投与群の 1 例では発熱に対して下熱剤が併用されているため、自覚症状に対する効果を検討するには不

適当であると考え除外することにした。その結果、検診症例数は PPA 投与群 72 例、I-CBPC 投与群 73 例となったが、このうち消失例は PPA 投与群に 42 例(58.3%)、I-CBPC 投与群に 41 例(56.2%)あり、また消失+軽快例は PPA 投与群に 59 例(81.9%)、I-CBPC 投与群に 51 例(69.9%)で、消失率、消失+軽快率ともに両群間に有意差を認めない。

Table 24 Classification of organism isolated from urine and ratio of its disappearance after medication

Organism	PPA		I-CBPC		Statistical analysis	
	Strain eradicated	Strain persisted	Strain eradicated	Strain persisted		
GNB	<i>E.coli</i>	56/62 (90.3%)	6/62 (9.7%)	25/53 (47.2%)	28/53 (52.8%)	* $\chi^2=23.521$ ($P_0=0.00002$)
	<i>Klebsiella</i>	14/21 (66.7%)	7/21 (33.3%)	8/27 (29.6%)	19/27 (70.4%)	* $\chi^2=5.120$ ($P_0=0.024$)
	<i>Proteus</i>	56/60 (93.3%)	4/60 (6.7%)	42/64 (65.6%)	22/64 (34.4%)	* * $P=0.0004$
	<i>Prot.</i> (indole+)	32/34 (94.1%)	2/34 (5.9%)	24/41 (58.5%)	17/41 (41.5%)	* * $P=0.0004$
	<i>Prot.</i> (indole-)	24/26 (92.3%)	2/26 (7.7%)	18/23 (78.3%)	5/23 (21.7%)	N.S. $P=0.230$
	<i>Pseudomonas</i>	36/80 (45.0%)	44/80 (55.0%)	42/81 (51.9%)	39/81 (48.1%)	N.S. $\chi^2=0.507$ ($P_0=0.478$)
	<i>Serratia</i>	12/26 (46.2%)	14/26 (53.8%)	7/18 (38.9%)	11/18 (61.1%)	N.S. $\chi^2=0.029$ ($P_0=0.866$)
	<i>Enterobacter</i>	8/13 (61.5%)	5/13 (38.5%)	5/10 (50.0%)	5/10 (50.0%)	N.S. $P=0.685$
	<i>Citrobacter</i>	5/5 (100 %)	0/5 (0)	4/11 (36.4%)	7/11 (63.6%)	* $P=0.034$
	Other GNB	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)	7/8 (87.5%)	1/8 (12.5%)	N.S. $P=0.569$
Sub-total	192/275(69.8%)	83/275(30.2%)	140/272(51.5%)	132/272(48.5%)	* * $\chi^2=18.535$ ($P_0=0.00002$)	
GPC	<i>S.aureus</i>	1/1 (100 %)	0/1 (0)	4/6 (66.7%)	2/6 (33.3%)	N.S. $P=1.000$
	<i>S.epidermidis</i>	11/13 (84.6%)	2/13 (15.4%)	11/12 (91.7%)	1/12 (8.3%)	N.S. $P=1.000$
	<i>S.faecalis</i>	4/13 (30.8%)	9/13 (69.2%)	14/18 (77.8%)	4/18 (22.2%)	* $P=0.013$
	Other GPC	6/9 (66.7%)	3/9 (33.3%)	2/2 (100 %)	0/2 (0)	N.S. $P=0.564$
Sub-total	22/36 (61.1%)	14/36 (38.9%)	31/38 (81.6%)	7/38 (18.4%)	N.S. $\chi^2=2.870$ ($P_0=0.092$)	
Other (<i>Candida etc.</i>)	1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)	1/1 (100 %)	0/1 (0)	N.S. $P=1.000$	
Sub-total	1/3 (33.3%)	2/3 (66.7%)	1/1 (100 %)	0/1 (0)		
Total No. of strains	215/314(68.5%)	99/314(31.5%)	172/311(55.3%)	139/311(44.7%)	* * $\chi^2=10.935$ ($P_0=0.0009$)	

Table 25 Evaluation of efficacy on subjective symptoms

Symptom	Drug	Resolved	Improved	Persisted	Total	Statistical analysis	
						Re.	Re. + Im.
Fever	PPA	10	0	2	12	N.S.	N.S.
	I-CBPC	5	0	2	7	P=0.603	P=0.603
Pollakisuria	PPA	16	11	7	34	N.S. $\chi^2=0$ ($P_0=1.000$)	N.S. $\chi^2=0.680$ ($P_0=0.413$)
	I-CBPC	15	8	11	34		
Pain on urination	PPA	31	9	5	45	N.S. $\chi^2=0$ ($P_0=1.000$)	N.S. $\chi^2=1.280$ ($P_0=0.259$)
	I-CBPC	32	3	10	45		
Residual sensation	PPA	12	9	0	21	N.S.	N.S.
	I-CBPC	8	3	3	14	P=1.000	P=0.056
Lumbago	PPA	1	0	0	1	N.S.	N.S.
	I-CBPC	3	0	3	6	P=1.000	P=1.000
Flank pain	PPA	0	0	0	0	N.S.	N.S.
	I-CBPC	1	0	0	1	P=1.000	P=1.000
Lower abdominal pain	PPA	2	0	0	2	N.S.	N.S.
	I-CBPC	1	0	0	1	P=1.000	P=1.000
Lower abdominal discomfort	PPA	2	1	0	3	N.S.	N.S.
	I-CBPC	0	0	0	0	P=1.000	P=1.000
Perineal pain	PPA	1	0	0	1	N.S.	N.S.
	I-CBPC	1	0	0	1	P=1.000	P=1.000
Perineal discomfort	PPA	0	0	0	0	N.S.	N.S.
	I-CBPC	2	0	0	2	P=1.000	P=1.000
Vesical discomfort	PPA	0	0	0	0	N.S.	N.S.
	I-CBPC	1	0	0	1	P=1.000	P=1.000
Urethral discomfort	PPA	0	0	0	0	N.S.	N.S.
	I-CBPC	2	0	0	2	P=1.000	P=1.000
Discomfort after urination	PPA	0	0	0	0	/	N.S.
	I-CBPC	0	1	0	1		P=1.000
General fatigue	PPA	1	0	0	1	N.S.	N.S.
	I-CBPC	0	0	0	0	P=1.000	P=1.000
Total	PPA	76(63.3%)	30(25.0%)	14(11.7%)	120	N.S. $\chi^2=0.014$ ($P_0=0.906$)	* $\chi^2=6.335$ ($P_0=0.012$)
	I-CBPC	71(61.7%)	15(13.0%)	29(25.2%)	115		

Ratio of "Resolved" : Re.

Ratio of "Resolved" + "Improved" : Re. + Im.

しかし自覚症状の発現件数に対する頻度では Table 25 のように PPA 投与群の 120 件中消失 76 件 (63.3%)、消失+軽快 106 件 (88.3%)、I-CBPC 投与群の 115 件では消失 71 件 (61.7%)、消失+軽快 86 件 (74.8%) となり、PPA 投与群の消失+軽快率が有意に高かった。

個々の症状の消失状況に関しては、いずれの症状につ

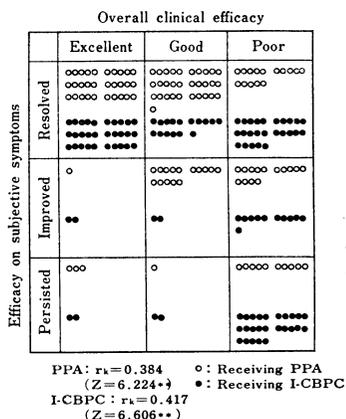
いても両群間に有意差は認められていない。

なお自覚症状と総合臨床効果との関係をみると Fig. 9 のように、両群ともに有意の相関が認められている。

vi. 治療担当医による効果判定

治療担当医の独自の基準に従って判定した臨床効果は、Table 26 に示すように PPA 投与群の 249 例では著効 67 例 (26.9%)、著効+有効 143 例 (57.4%)、

Fig. 9 Relationship between overall clinical efficacy and efficacy on subjective symptoms



I-CBPC 投与群の 244 例では著効 40 例 (16.4%)、著効+有効 92 例 (39.7%) で、著効率、著効+有効率ともに PPA 投与群が有意に高かった。

5. 有用性

完全に治験条件を満たし、臨床効果の検討を行なった PPA 投与群の 249 例、I-CBPC 投与群の 244 例に、脱落例中副作用のため投薬が中止された PPA 投与群の 8 例、I-CBPC 投与群の 9 例を加え、治療担当医の判定による有用性の検討を行なった。

非常に満足の症例は Table 27 のように PPA 投与群

に 61 例 (23.7%)、I-CBPC 投与群に 37 例 (14.7%) あり、PPA 投与群が有意に高く、また満足以上を有用性ありと考えると PPA 投与群は 51.0%、I-CBPC 投与群は 33.6% でこれも PPA 投与群が有意に高く、さらにまずまず満足以上の症例も PPA 投与群 72.4%、I-CBPC 投与群 51.0% となり、これも PPA 投与群が有意に高い。

6. 副作用

副作用については除外、脱落例を含め、可能なかぎり検討することとした結果、副作用検討症例は PPA 投与群 288 例、I-CBPC 投与群 291 例となった。このうち副作用の発現した症例は Table 28 のように PPA 投与群に 27 例 (9.4%)、I-CBPC 投与群に 22 例 (7.6%) 認められたが、副作用発現率に関して両群間に有意差は認められなかった。

副作用の発現件数は PPA 投与群に 38 件、I-CBPC 投与群に 33 件であり、その種類としては両群ともに胃腸症状が多く、PPA 投与群では 89.5%、I-CBPC 投与群では 93.9% を占めており、発疹等のアレルギー症状は PPA 投与群では 10.5% (検討症例の 1.0%)、I-CBPC 投与群では 6.1% (検討症例の 0.7%) を占めるに過ぎなかった。

なお、副作用のために投与を中止した症例は PPA 投与群に 9 例 (3.1%)、I-CBPC 投与群に 12 例 (4.1%) 認められたが、そのうち、アレルギー症状は各 1 例で、

Table 26 Global judgement evaluated by attending physician

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical analysis	
						Ex.	Ex. + G.
PPA	67(26.9%)	76(30.5%)	45(18.1%)	61(24.5%)	249	**	**
	143(57.4%)						
I-CBPC	40(16.4%)	52(21.3%)	35(14.3%)	117(48.0%)	244	$\chi^2=7.410$ ($P_0=0.007$)	$\chi^2=18.438$ ($P_0=0.00002$)
	92(37.7%)						

Ratio of "Excellent" : Ex.

Ratio of "Excellent" + "Good" : Ex. + G.

Table 27 Evaluation of usefulness

Drug	Remarkably useful	Moderately useful	Slightly useful	Not useful	Harmful	Impossible	Total	Statistical analysis		
								Rem.	Rem. + Mod.	Rem. + Mod. + Sli.
PPA	61(23.7%)	70(27.2%)	55(21.4%)	61(23.7%)	10(3.9%)	0	257	*	**	**
	186(72.4%)									
I-CBPC	37(14.6%)	48(19.0%)	44(17.4%)	100(39.5%)	22(8.7%)	2(0.8%)	253	$\chi^2=6.243$ ($P_0=0.013$)	$\chi^2=15.062$ ($P_0=0.0001$)	$\chi^2=23.792$ ($P_0=0.00002$)
	129(51.0%)									

Ratio of "Remarkably useful" : Rem.

Ratio of "Remarkably useful" + "Moderately useful" : Rem. + Mod.

Ratio of "Remarkably useful" + "Moderately useful" + "Slightly useful" : Rem. + Mod. + Sli.

Table 28 Frequencies of side effect.

Drug	No. of cases studied	Appearance	No appearance	Ratio of appearance	Statistical analysis
PPA	288	27	261	9.4%	$\chi^2=0.404$ N.S. ($P_0=0.523$)
I-CBPC	291	22	269	7.6%	

Side effect	Drug	
	PPA	I-CBPC
Nausea	12(31.6%)	7(21.2%)
Vomiting	5(13.2%)	3(9.1%)
Diarrhea	1(2.6%)	4(12.1%)
Anorexia	3(7.9%)	3(9.1%)
Heartburn	3(7.9%)	2(6.1%)
Stomach discomfort	3(7.9%)	2(6.1%)
Stomach pain	2(5.3%)	2(6.1%)
Epigastric pain	1(2.6%)	2(6.1%)
Other G.I.symptoms	4(10.5%)	6(18.2%)
Eruption	2(5.3%)	2(6.1%)
Wheal	1(2.6%)	0
Itching	1(2.6%)	0
Total	38	33

他はすべて胃腸症状であり、いずれも投与中止により軽快しており、重篤な副作用は1例も認められていない。

IV 考 按

1. 臨床効果について

今回の我々の検討では、複雑性尿路感染症に対して PPA 1日 2g を7日間投与して、著効率 21.3%、著効+有効率 54.2% の成績を得ているが、これを、今回と同じスケジュールで、ABPC を対照薬剤として比較検討を行なった河田らの PPA の成績³⁾と比較してみると、その成績では著効率 22.1%、著効+有効率 54.5% となっており、多少の背景因子の相違は否定は出来ないが両者はきわめてよく一致しており、再現性は非常に高かったと言える。

また現在抗緑膿菌・変形菌経口製剤として尿路感染症に用いられ、今回の対照薬剤でもある I-CBPC に比べ、有意に高い有効率を得たことは特筆すべきことであると思われる。さらに I-CBPC と同系統の経口カルペニシリンである carfecillin (以下 P-CBPC と略す) の全国集計成績⁷⁾と比較しても、P-CBPC の複雑性尿路感染症 136 例 (急性症 15 例、慢性症 121 例) に対する効果は有効以上が 43 例 (31.6%)、やや有効を含めても 63 例 (46.3%) であることから、背景因子や投与量、投与期

間、さらには薬効評価法に若干の相違があるとは言え、すくなくとも PPA はこれと対等以上の成績を挙げ得ると言うことが出来よう。

このように PPA が、複雑性尿路感染症に対して I-CBPC よりすぐれた治療効果を挙げ得た理由を、層別集計の成績から検討してみると、PPA は複雑性尿路感染症のいずれの疾患病態においても I-CBPC より一般的に高い効果を示しているが、とくに感染部位別に層別した場合に、前立腺床感染群に対しても 60% と高い有効率を示している点が注目される。このことは、河田らの臨床検討においても指摘したところであり、その成績においても 9 例中有効 6 例 (66.7%) と、今回とよく一致したよい成績を得ている。

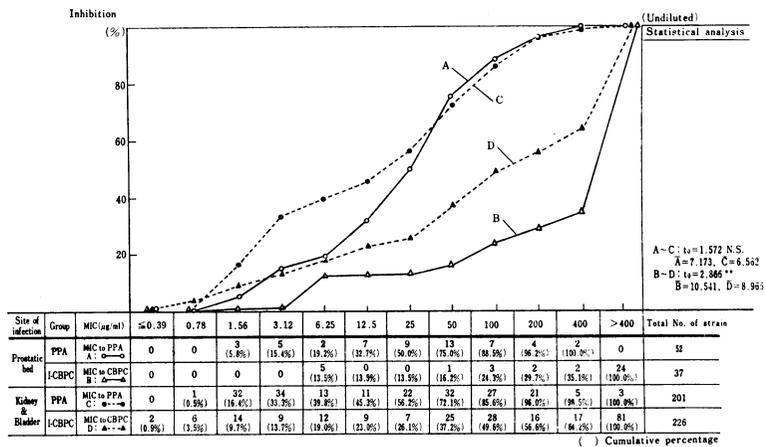
前立腺床感染群とは、前立腺疾患に対して何らかの経尿道的または開放手術を行なった後に発生した尿路感染症を意味しており、術後尿路感染症であるために一般にその治療効果は低いことが知られている。事実今回の検討でも I-CBPC 投与群の有効率はわずかに 21.6% であり、また前回の検討における ABPC 投与群では 7 例中、著効、有効例は 1 例も認められていない。

このように難治な前立腺床感染群に対して、腎または膀胱感染群と同等以上の総合臨床効果を挙げ得たことは

Table 29 Relationship between site of infection and organism

Site of infection		Prostatic bed	Kidney and bladder	Statistical analysis
Organism				
GNB	<i>E. coli</i>	13 (12.3%)	102 (19.7%)	N.S.
	<i>Klebsiella</i>	7 (6.6%)	41 (7.9%)	N.S.
	<i>Proteus</i>	21 (19.8%)	103 (19.8%)	N.S.
	<i>Proteus</i> (Indole+)	15 (14.2%)	60 (11.6%)	N.S.
	<i>Proteus</i> (Indole-)	6 (5.7%)	43 (8.3%)	N.S.
	<i>Pseudomonas</i>	36 (34.0%)	125 (24.1%)	$\chi^2=3.989^*$ ($P_0=0.045$)
	<i>Serratia</i>	16 (15.1%)	28 (5.4%)	$\chi^2=11.215^{**}$ ($P_0=0.0008$)
	<i>Enterobacter</i>	3 (2.8%)	20 (3.9%)	N.S.
	<i>Citrobacter</i>	4 (3.8%)	12 (2.3%)	N.S.
	Other GNB	2 (1.9%)	14 (2.7%)	N.S.
Sub-total		102 (96.2%)	445 (85.7%)	P=0.003**
GPC	<i>S. aureus</i>	0	7 (1.3%)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	3 (2.8%)	22 (4.2%)	N.S.
	<i>S. faecalis</i>	1 (0.9%)	30 (5.8%)	N.S.
	Other GPC	0	11 (2.1%)	N.S.
	Sub-total	4 (3.8%)	70 (13.5%)	P=0.004**
Others (<i>Candida</i> etc.)		0	4	N.S.
Total		106	519	

Fig.10 Relationship between site of infection and MIC distribution



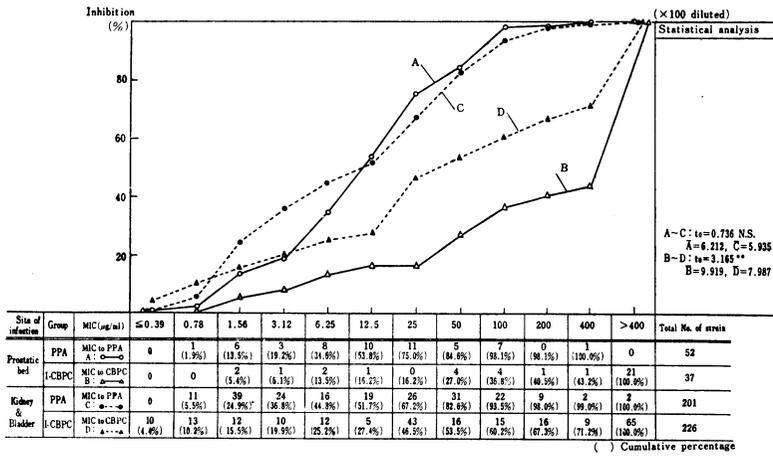
PPA の特徴と考えられるが、これは前立腺床感染群に対する PPA の細菌尿効果がすぐれていることが大きな理由となっているものと思われる。

そこで、何故 PPA 投与群では前立腺床感染群に対しても腎・膀胱感染群と同等以上の効果を挙げ得たのに、I-CBPC 投与群では他の感染部位に比べ前立腺床感染群の効果が著明に劣ったかについて、主に細菌側の面から

の検討を試みた。

その結果、まず原因菌分布において Table 29 のとおり前立腺床感染群と、腎・膀胱感染群との間に差が認められることが判明した。すなわち前立腺床感染群では全体として GNB の占める頻度が 96.2% と、腎・膀胱感染群における 85.7% に比して有意に高く、また菌種別には、*Pseudomonas*, *Serratia* などの頻度が高く、逆

Fig. 11 Relationship between site of infection and MIC distribution



に *E. coli*, *S. faecalis* などの頻度が低い傾向がみられ、全体として GPC の占める頻度が前立腺床感染群で有意に低くなっている。

このような原因菌分布の差を反映して、Fig. 10, 11 のように MIC 分布においても PPA 投与群における分離菌に対する PPA の MIC 分布では前立腺床感染群と腎・膀胱感染群の間に差を認めないが、I-CBPC 投与群における分離菌に対する CBPC の MIC 分布に両感染群間で有意な差が認められ、前立腺床感染群の MIC 分布は、腎・膀胱感染群に比べより耐性側に偏っていることがわかる。

したがって、このような MIC 分布の相違の有無が臨床効果に反映して、PPA 投与群では前立腺床感染群と腎・膀胱感染群の臨床効果に差が認められなかったのに対し、I-CBPC 投与群では両者の臨床効果に差を認め、前立腺床感染群では低い有効率にとどまったものと推察される。

このほかにも疾患病態別に両薬剤の効果を群内で比較すると、PPA 投与群では混合感染のカテーテル留置症例 (Type V) で有効率が最も低く 19.2%、ついで単独感染のカテーテル留置症例 (Type I) で 36.8% と、いずれも他の薬剤と同様にカテーテル留置症例において有効率が低い傾向を認めているが、その程度はそれほど著明ではなく、また他の病態ではいずれも 50% 以上の有効率を挙げており、一般に有効率が低くなる傾向の多い Type II, Type VI においても、それぞれ 64.4%、63.7% とこの病態にしては非常に高い有効率を挙げている点が注目される。

これに反し、I-CBPC 投与群ではやはり Type V において有効率が最も低い点では一致しているが、その有

効率は 9.4% と著明に低く、また一般に難治な原因となるカテーテル留置、混合感染の関連した Type I, Type VI, および先にも述べた感染部位が前立腺床である Type II における有効率は、いずれも 30% 以下となっている。

これらの結果から、PPA は複雑性尿路感染症のいかなる疾患病態に対しても、ある一定程度以上の効果を期待し得る薬剤であると言えよう。

また菌種別に細菌学的効果を検討した場合にも、PPA は I-CBPC に比し全般的に高い消失率を示し、またいずれの菌種においても 45% 以上の消失率であり、とくに *E. coli*, indole 陰性、陽性の *Proteus* 群, *Citrobacter* では 90% 以上と、複雑性尿路感染症における消失率としては他に類をみない高い消失率を挙げている。

一方の I-CBPC では、*Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter* などに対する効果が、他の菌種に比べて低く、いずれも 40% 以下になっている。*S. epidermidis*, *S. faecalis* などの消失率は非常に高いが、これらの菌種は GPC であり、複雑性尿路感染症における検出率はそれほど高くないので、全体の細菌消失率に及ぼす影響は低かったように思われる。

このように細菌学的効果の面からも、PPA は複雑性尿路感染症のいかなる原因菌に対しても、一定程度以上の効果を挙げ得る薬剤であると言えよう。

なお PPA のひとつの特徴である *Pseudomonas* に対する効果は、細菌学的効果では 45.5% で前回³⁾の検討における 52.6% の消失率より若干低く出ているが、I-CBPC 投与群の 51.9% に比べ有意差を認めず、P-CBPC の複雑性尿路感染症における 39.2% よりも若干高い傾向にあった⁷⁾。また *Pseudomonas* 検出例における総合

臨床効果では PPA 投与群では 80 例中著効 5 例、有効 23 例で、著効十有効率は 36.3%、I-CBPC 投与群の 81 例では著効 5 例、有効 21 例、著効十有効率 32.1% となり、これも推計学的には差を認めていないが、PPA 投与群の有効率が若干高いようであった。

2. 副作用について

今回の検討では PPA 投与群の副作用発現頻度は 9.4% であり、I-CBPC 投与群における副作用発現頻度 7.6% との間には有意差を認めなかった。これを河田ら³⁾の成績と比較してみると、その検討における副作用発現頻度は 13.7% であり、今回のほうが若干低いようであった。

副作用の種類としては、河田らの報告と同様今回も胃腸障害が主体であり、副作用発現件数の 89.5% までを胃腸症状が占めており、発疹等のアレルギー症状は副作用発現件数の 10.5%、全症例の 1.0% を占めるに過ぎず、この点も前回の成績とよく一致していた。

また副作用のため投薬を中止した症例は 9 例 (3.1%) であったが、いずれも投薬中止により軽快しており、重篤な副作用は 1 例も認められなかったことから、内服剤としての PPA の安全性は、充分信頼出来るものと考えられよう。

V 結 語

尿路感染症に対する PPA の治療効果、副作用および有用性を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象に、I-CBPC 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 586 例中、除外 55 例、脱落 38 例を除く 493 例が完全に治験条件を満たす症例であり、この 493 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 PPA 投与群が 249 例、I-CBPC 投与群が 244 例であった。

2. 各種の背景因子の検討では、いずれの層別因子についても有意差は認められなかった。

3. 投与量は PPA、I-CBPC ともに 1 日 2g とし、7 日間の投与を行なった後に臨床効果の判定を行なった。

総合臨床効果では著効率は PPA 投与群が 21.3%、I-CBPC 投与群が 16.0% で有意差を認めないが、著効十有効率では PPA 投与群が 54.2%、I-CBPC 投与群が 35.7% と、PPA 投与群の成績が有意にすぐれていた。

4. 膿尿に対する効果では、PPA 投与群の正常化率 34.1%、正常化十改善率 49.8%、一方の I-CBPC 投与群の正常化率は 24.2%、正常化十改善率は 37.7% で、正常化率、正常化十改善率ともに PPA 投与群において

有意に高かった。

5. 細菌尿に対する効果も PPA 投与群の陰性化率 43.4%、陰性化十減少率 47.0% に対し、I-CBPC 投与群の陰性化率は 25.4%、陰性化十減少率は 29.1% で、陰性化率、陰性化十減少率ともに PPA 投与群において有意に高かった。

6. 層別集計においては、前立腺床感染群において PPA の有効率が有意に高い点が特徴的であり、また疾患病態別にはカテーテル留置症例において若干有効率が低下するものの、その程度は I-CBPC 投与群に対し軽度であり、他の病態ではいずれも 50% 以上の有効率を挙げていることから、PPA は複雑性尿路感染症のいかなる疾患病態に対しても、ある一定程度以上の効果を期待し得る薬剤であると考えられた。

7. 細菌学的効果では、PPA は *S. faecalis* と *Candida* 以外のいずれの菌種に対しても 45% 以上の消失率を示していることから、複雑性尿路感染症のいかなる原因菌に対しても一定程度以上の効果を期待し得る薬剤であると考えられた。

また *E. coli*, indole 陰性および陽性の *Proteus* 群、*Citrobacter* における細菌消失率はいずれも 90% 以上ときわめて高い点が注目された。*Pseudomonas* に対する消失率は PPA 投与群が 45.0%、I-CBPC 投与群が 51.9% であったが有意差はなく、ほぼ同等の効果であると考えられた。

8. 治療担当医の判定した臨床効果では、著効率、著効十有効率ともに PPA 投与群において有意に高く、また有用性も PPA 投与群において有意に高いとの成績が得られた。

9. 副作用の発現頻度は、PPA 投与群が 9.4%、I-CBPC 投与群が 7.6% であり、両群間に有意差は認められなかった。

副作用の種類は大部分が胃腸障害であり、アレルギー性のものはすくなく、また重篤な副作用は認められなかった。

10. 以上の結果から、PPA は複雑性尿路感染症に広く用い得る有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 清水当尚, ほか: Pipemidic acid の抗菌作用. *Chemotherapy* 23 (9): 2659~2667, 1975
- 2) 上田泰(座長): 新薬研究会報告, Pipemidic acid, 第 23 回日本化学療法学会総会, 神戸, 1975
- 3) 河田幸道, ほか: 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. *Chemotherapy* 23 (9): 3049~3065, 1975
- 4) 日科技連官能検査委員会(編): 官能検査ハンドブック, 日科技連出版社(株), 東京, 1973

- 5) 清水喜八郎, ほか: Pipemidic acid の体液濃度測定に関する検討。Chemotherapy 23 (9): 2707~2716, 1975
- 6) 河田幸道: 尿路感染症における薬効評価について。第 25 回日本化学療法学会総会(演), 岐阜, 1977
- 7) 真下啓明(座長): Carfecillin 研究会報告。第 21 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1974

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY AND USEFULNESS OF PIPEMIDIC ACID AND CARINDACILLIN ON COMPLICATED URINARY-TRACT INFECTIONS BY DOUBLE BLIND METHOD

YUKIMICHI KAWADA, TSUNEO NISHIURA
Gifu University, School of Medicine

KEN-ICHIRO OKAMOTO
School of Medicine, Kagoshima University

KOSAKU ETO
Kurume University, School of Medicine

SHUNRO MOMOSE
Kyushu University, School of Medicine

HIROMI NIHIRA
Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA
School of Medicine, Tokushima University

TADAO NIJIMA
Okayama University, School of Medicine

JOJI ISHIGAMI
Kobe University, School of Medicine

KYO-ICHI KURODA
Kanazawa University, Faculty of Medicine

RYUZO MIYAMURA
Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

JUNJI YUGE
Tokyo Metropolitan Hospital at Aoyama

EI-ICHIRO SHIMANO
Ohme City General Hospital

ISAO SAITO
Tokyo Kyosai Hospital

YASUO HOSOI
Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital

YOJI NISHIMURA
Mitsui Memorial Hospital

Controller
TSUNEO TANAKA

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

AKIRA SHIRAISHI

Department of Public Health, Toho University, School of Pharmaceutical Science

In order to evaluate the efficacy, safety and usefulness of pipemidic acid (PPA) in complicated urinary-tract infections, a controlled study using carindacillin (I-CBPC) as a reference standard drug was carried out by a double blind method in collaboration with 48 clinics throughout the country.

From the results obtained, the following conclusions were drawn.

1. In total of 586 patients, 55 cases were excluded, 38 cases dropped out and 493 cases which consisted of 249 cases given PPA and 244 cases given I-CBPC.

2. For the background characteristics, there were no statistically significant differences between PPA and I-CBPC, indicating that comparison between these drugs was meaningful.

3. The daily dose for both PPA and I-CBPC was 2g each and medication was continued for 7 days.

As to the overall clinical efficacy, the rate of "excellent" response was found to be 21.3% with PPA and 16.0% with I-CBPC without significant difference between the two groups. The rate of both "excellent" and "good" response was 54.2% with PPA and 35.7% with I-CBPC and the former was significantly higher than the latter.

4. The rate of efficacy on pyuria was found to be 34.1% with PPA and 24.2% with I-CBPC in respect to "cleared" response and 49.8% with PPA and 37.7% with I-CBPC in respect to both "cleared" and "decreased" responses. The rates of PPA were significantly higher than those of I-CBPC.

5. The rate of efficacy on bacteriuria was found to be 43.4% with PPA and 25.4% with I-CBPC in respect to "eliminated" response and 47.0% with PPA and 29.1% with I-CBPC in respect to both "eliminated" and "suppressed" responses. The rates of PPA were also significantly higher than those of I-CBPC.

6. When stratified according to the rate of infection, it was remarkable that the effective rate of PPA on the prostatic bed infection was significantly higher than that of I-CBPC.

When analyzed according to the type of infection classified by UTI-Committee, the rates of efficacy of PPA on all types of infection except type I and V were more than 50%. In even type I and V, the drop of the rate of efficacy of PPA was less than that of I-CBPC.

The results indicated that PPA was expected to be more or less effective on all types of complicated urinary-tract infections.

7. PPA eliminated more than 40% of causative organisms, suggesting that it might be effective on any organism inducing complicated urinary-tract infections.

It was remarkable that the eradication ratio of PPA for *E. coli*, indole negative and positive *Proteus*, and *Citrobacter* were more than 90%.

No significant difference between PPA and I-CBPC was shown in the rate of disappearance of *Pseudomonas*.

8. In the global judgement made by attending physicians, the rates of efficacy and usefulness of PPA were significantly higher than those of I-CBPC.

9. Incidence of side effect was 9.4% and 7.6% in PPA and I-CBPC respectively without significant difference between them.

As side effects, symptoms were mainly gastric disturbances with a few allergic responses.

Neither PPA nor I-CBPC showed serious side effect.

From the above results, PPA would be a useful drug for the treatment of complicated urinary-tract infections, which may be applied broadly.