

Apalcillin の複雑性尿路感染症に対する臨床評価  
 ——Envelope method による Sulbenicillin との比較対照試験——

石神襄次・片岡頌雄・黒田泰二  
 神戸大学医学部泌尿器科学教室

磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

西浦常雄・河田幸道・酒井俊助  
 岐阜大学医学部泌尿器科学教室

古沢太郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

宮崎重・出村愷  
 大阪医科大学泌尿器科学教室

黒田清輝・中塚栄治  
 兵庫県立尼崎病院泌尿器科

黒田守・広岡九兵衛  
 関西労災病院泌尿器科

高橋靖昌

神鋼病院泌尿器科

末光浩・高田健一  
 神戸労災病院泌尿器科

原信二

原泌尿器科

寺杣一徳

社会保険神戸中央病院泌尿器科

田中邦彦・上原口弘  
 兵庫県立加古川病院泌尿器科

彦坂幸治・安室朝三  
 西脇市立西脇病院泌尿器科

三田俊彦・杉本正行  
 姫路赤十字病院泌尿器科

鈴木祥一郎・上野一恵・今村博務  
 岐阜大学医学部微生物学教室

(昭和 53 年 6 月 28 日受付)

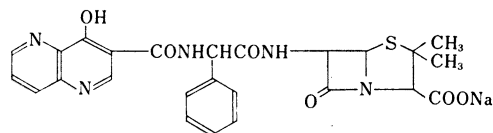
緒 言

Apalcillin (以下 APPC と略す) は住友化学工業株式  
 会社において開発された注射用合成ペニシリン剤であ

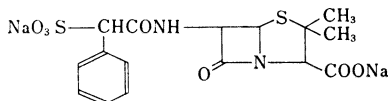
る<sup>1)</sup>。

本剤は Fig. 1 に示す化学構造をもち、Ampicillin の  
 amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine

Fig. 1 Chemical structures of apalcillin and sulbenicillin



Apalcillin (APPC)



Sulbenicillin (SBPC)

を導入したものである。

本剤の基礎的ならびに臨床的検討の全国集計成績は、すでに 1977 年に開かれた第 25 回日本化学療法学会総会において、新薬シンポジウムとして発表され<sup>2)</sup>、次のような特長があげられた。

(i) *Pseudomonas* の多くの株に強い抗菌力を示すほか、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus* にも強い抗菌力を示す。

(ii) 肝臓への移行が良好で、胆汁中に高濃度に排泄される。また、尿中には投薬量の 30% 程度が活性のまま排泄される。

(iii) 1日 1~4g の 2 分割投薬 (主として点滴静注、一部静注) により、各科領域とも、ほぼ満足すべき臨床効果を示す。

今回、我々は APPC の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で、Sulbenicillin (以下 SBPC と略す) を対照薬剤として、Envelope method (封筒法) によって比較検討した。

### 試験方法

#### 1. 試験期間および対象

試験期間は 1977 年 3 月から 8 月までであった。対象は Table 1 に示す 14 施設の入院患者のうち、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例で、UTI 薬効評価基準の条件<sup>3)</sup>、すなわち、年齢 16 才以上、投薬前濃尿 10 個/hpf 以上、および投薬前尿中生菌数  $10^4$  個/ml 以上の条件を満たすものとした。なお本試験開始に先立って、患者には試験の主旨を十分に説明した。

但し次のような症例は除外した。

- i. 妊婦および授乳中の患者
- ii. 薬剤アレルギーまたはその既往のある患者

Table 1 Collaborated urological clinics

Gifu University School of Medicine
Ogaki City Hospital
Kyoto Second Red Cross Hospital
Osaka Medical College
Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital
Kansai Rosai Hospital
Shinko Hospital
Kobe Rosai Hospital
Hara Urological Clinic
Social Insurance Central Hospital of Kobe
Kobe University School of Medicine
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital
Nishiwaki City Hospital
Himeji Red Cross Hospital

- iii. APPC または SBPC 皮内反応が陽性の患者
- iv. APPC または SBPC が既に投薬され、無効と判定された患者
- v. 薬効判定が困難と考えられる患者
- vi. 重篤な心、腎あるいは肝障害を有する患者

#### 2. 比較方法

SBPC を対照薬とした群間比較試験によった。

APPC と SBPC は 1 バイアル中の重量差、バイアル振盪時の感触の違い、溶解速度の著明な差、溶液の色および溶解時の気泡の状態の違いなどの理由により、Blind による両薬剤の厳密な識別不能性を確保出来ないため、試験は二重盲検法によらなかった。そこで、我々は次善の方法として Envelope method を採用し、また、第三者のコントローラーを立てて薬剤割付から、データー解析に至る試験の全過程について、無作為かつ公正に行った。

#### 3. 薬剤

投薬は下記の 2 薬剤である。

被験薬剤: 1 バイアル中 APPC 1g (力価) 含有

対照薬剤: 1 バイアル中 SBPC 2g (力価) 含有

両薬剤は 1 症例 12 バイアルを 1 箱に入れ (このうち 2 バイアルは予備とした)、ラベルには薬剤名を「APPC」または「SBPC」と表示した。

#### 4. 薬剤の割付け

あらかじめコントローラーにより 6 症例を 1 組とし、同数の APPC または SBPC を無作為に割付けられた。方法は Envelope method とし、割付けられた薬剤名を

記載したカードを封筒に入れ封蔵し、一連番号を付し、これを担当医が番号順に開封して患者の来院順に投薬することとした。

コントローラーは名古屋市立大学 柴田清人教授に依頼し、割付け表の保管、無作為割付、両薬剤の含量の確認、割付け表の開封および開封後のデータの取扱い、統計処理の公平性、および効果判定委員会による効果判定前に調査表の薬剤番号、施設、担当医名、有用性判定、副作用等の記載部分の Blind などの保証を依頼した。

### 5. 投薬期間および用法、用量

投薬方法は両薬剤とも1回1バイアルを、原則として5炭糖輸液 300 ml に溶解し、1日2回、朝夕に点滴静注した。従って、両薬剤の投薬量は APPC が1日 2g, SBPC が1日 4g となるが、このような投薬量を設定した根拠は、複雑性尿路感染症に対する APPC の投薬量が抗菌力、体内動態および従来の使用経験<sup>4)</sup>から1日 2g が適当と判断されたことによる。一方、SBPC は複雑性尿路感染症に対する通常投薬量が1日 4g であること、さらに商品添付文書に記載されている常用量が 2~4g であることによる。また6時間までの尿中回収率では、SBPC の 70~90% に対し<sup>5-7)</sup>、APPC では 25~30%<sup>4-8)</sup>と若干低いが、複雑性尿路感染症の原因菌に対する AP-PC の MIC が平均して SBPC より 1~3 管程度優れていること<sup>9)</sup>などの理由による。

投薬期間は5日間とした。

なお次のような場合には中止してよいが、可能な限り中止時点での所定の検査を行うこととした。

- (i) 重篤な副作用のため投薬継続が出来ない場合
- (ii) 症状が悪化した場合
- (iii) その他、主治医が必要と認めた場合

また抗生剤、抗菌剤、消炎剤等の治療効果、副作用に影響を及ぼす薬剤の併用は原則として避けることにした。

### 6. 観察および検査項目

検査項目は Fig. 2 に示すとおり、尿検査、尿細菌学的検査、一般臨床検査等については、投薬開始日(0日目)と5日目(または6日目)に、また、副作用観察と体温の検査は連日実施した。なお、留置カテーテル使用症例については全閉鎖式持続導尿装置「アントバック」(エーザイ株式会社製)を用い、出来る限り患者条件の統一を計った。また菌量は各施設で定量培養法もしくは「ウリカルト」(第一化学薬品社製)により測定し、菌種の同定および MIC の測定は岐阜大学微生物学教室で一括して行った。

### 7. 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、

Fig. 2 Items and times of examination

Day		0	1	2	3	4	5	6	
Medication		APPC or SBPC IV. x 2 Times Day (D.I.)							
Items									
Pyuria		○						○—	
Bacteriuria		○						○—	
Body temperature		○	○	○	○	○		○—	
Laboratory examination	Blood ch. Hematology							○—	
	Blood ch. Chemistry							○—	
	Urine-lysis							○—	
Side effect		○	○	○	○	○		○—	

そのいずれかに該当する症例は脱落例として、臨床効果の判定は行わず、副作用検討症例には加えることにした。

- (i) 投薬が著しく原則を離れて実施された場合
- (ii) 併用禁止薬剤が投薬された場合
- (iii) その他、効果判定委員会が脱落と認めた場合

### 8. 臨床効果および有用性判定

#### 1) 臨床効果

薬剤番号、施設、担当医名、有用性判定、副作用等の記載部分をコントローラーにより切り取られた調査表に基づき、4名による効果判定委員会(石神襄次、西浦常雄、河田幸道、三田俊彦)が UTI 薬効評価基準(第1版<sup>9)</sup>)に準じて1977年9月9日に除外、脱落、および臨床効果の判定を行い、さらに1977年10月15日各研究機関の代表者によって Key code 開鍵前に再確認した。

すなわち膿尿についてはその程度を Table 2 のように5段階に分類記載されているものを Table 3 の基準に従って正常化、改善、不変の3段階に判定した。

また細菌尿は Table 4 の基準に基づき陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定することとしたが、混合感染例は総菌数で判定した。

Table 2 Grade of pyuria

Counts of leukocytes in pyuria	
No less than 1/2 area of a field (400X)	+++
More than 30 cells/HPF and less than 1/2 area of a field	++
10—29 Cells/HPF	+
5—9 Cells/HPF	±
0—4 Cells/HPF	—

Table 3 Criteria for evaluation of efficacy on pyuria

	After	+++	++	+	±	-
Before				10-29 Cells/HPF	5-9 Cells/HPF	0-4 Cells/HPF
+++				Decreased		
++						Cleared
+	Unchanged					
10-29 Cells/HPF						

Table 4 Criteria for evaluation of efficacy on bacteriuria

	Replaced organism by cross infection	0	<10 <sup>3</sup> Cells/ml	≥10 <sup>3</sup> Cells/ml
Infected organism				
0		Eliminated		Replaced
<10 <sup>3</sup> Cells/ml		Suppressed		
≥10 <sup>3</sup> Cells/ml			Unchanged	

Table 5 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy

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

この膿尿、および細菌尿の推移にもとづき Table 5 の基準に従い総合臨床効果を著効、有効、無効の3段階に判定した。

細菌学的効果の判定は混合感染例を含めて、分離菌株ごとに消失または存続のいずれかに判定し、これを菌消失率として集計した。また投薬後出現菌、菌交代についても検討した。さらに単独感染と混合感染に分けその効果も判定した。また参考資料として発熱についても別途集計した。

2) 有用性判定

担当医が使用した薬剤の効果、副作用を考慮して各症例毎に、「有用性有り」、「有用性なし」、「判定不能」の3段階に分け判定した。

9. データの解析方法

実験終了後、各機関代表者立合いのもとに約束事項、記載項目のチェック、臨床効果の再確認の後、コントローラーにより開鍵された。次いで、APPC, SBPC 群に分けて各観察項目について集計比較するとともに、両薬剤群症例間の背景因子の均質性を確認した。解析方法としては $\chi^2$ 検定法、U検定法またはFISHERの直接確率計算法を用い、有意の表現は水準5%とした。

試験結果

1. 検討薬剤の含量試験

検討薬剤の含量試験は、試験開始前と終了後の2回の含量試験用として、コントローラーが薬剤割付け時(1977年2月15日)に無作為に抽出した各1組の薬剤について京都薬科大学 微生物学教室に依頼して行った。

Table 6 Quantity test

			Prior (g/Vial)	Posterior (g/Vial)	Specification (%)
APPC	1g Vial (Lot No. Y-144)	Vial No. 1	1.12	1.05	90-125 [0.9-1.25g]
		2	1.19	1.05	
SBPC	2g Vial (Lot No. 098)	Vial No. 1	1.98	2.03	90-125 [1.8-2.5g]
		2	2.06	2.14	

Table 7 Cases subject to analysis

Total number of cases 108	APPC 55	Evaluation of efficacy	101	APPC 52
				SBPC 49
	SBPC 53		7	APPC 3
				SBPC 4
	Evaluation of usefulness		105	APPC 54
				SBPC 51
3	APPC 1			
	SBPC 2			
Evaluation of side effect	107	APPC 54		
		SBPC 53		
1	APPC 1			
	SBPC 0			

その結果は Table 6 に示すようにいずれも表示どおりの主薬を含有することが確認された。

## 2. 検討症例数

投薬の行われた総症例数は 108 例で、その内訳は、Table 7 に示すとおりで、APPC 投薬例は 55 例、SBPC 投薬例は 53 例であった。

このうち効果判定可能症例は 101 例 (APPC : 52 例, SBPC : 49 例) であり、有用性判定症例は 105 例 (APPC : 54 例, SBPC : 51 例) であり、副作用検討症例は 107 例 (APPC : 54 例, SBPC : 53 例) であった。

除外、脱落例としては Table 8 に示すように対象外疾患、投与前生菌数が  $10^3$  以下、細菌学的検査の不備、投薬量不足などの例があげられる。なお、副作用の検討には投薬量不足で副作用無し の 1 例以外は採用した。

## 3. 症例の背景因子

症例の背景因子、両薬剤群間の均質性は効果判定の解析対象とした 101 例 (APPC : 52 例, SBPC : 49 例) について吟味した (Table 9)。

性別では、APPC 投薬群で男子 40 例 (76.9%)、女子 12 例、SBPC 投薬群が男子 43 例 (87.8%)、女子 6 例といずれも男子が多い傾向を認めるが、男女比に関して両薬剤群間に有意差は認めなかった。

年齢は、APPC 投薬群で 60 才代に、SBPC 投薬群では 70 才代にその分布が最も多くなっているが、両薬剤群とも 20 才代から 80 才代にまで分布し、その分布には両薬剤群間に有意差を認めなかった。

体重は、不明の 1 例を除いて 39 kg 以上から 70 kg 以下にまで広く分布したが、両群とも 50 kg 台が最も多く、

Table 8 Reasons for exclusion and drop-out

Reason	Excluded cases Drug	No. of cases excluded from evaluation of efficacy		No. of cases excluded from evaluation of usefulness		No. of cases excluded from evaluation of side effect	
		APPC	SBPC	APPC	SBPC	APPC	SBPC
Exclusion	1. No underlying disease	1	2	1	2	0	0
	2. Bacteriuria less than $10^3$ cells/ml	0	2	0	0	0	0
Drop-out	1. Inadequate bacteriological examination	1	0	0	0	0	0
	2. Insufficient doses	1	0	0	0	1	0
Total		3	4	1	2	1	0

Table 9 Background characteristics

Characteristics		Drug	APPC (52 cases)	SBPC (49 cases)	Statistical significance
Sex	Male		40	43	N.S.
	Female		12	6	
Age	20—29 y.		2	2	N.S.
	30—39		1	7	
	40—49		2	3	
	50—59		12	2	
	60—69		18	15	
	70—79		11	17	
	80—89		6	3	
Body weight	39 kg		5	5	N.S.
	40—49		15	15	
	50—59		21	17	
	60—69		10	8	
	70—		1	3	
	Unknown		0	1	
Type of infection *	Single infection		[39]	[40]	N.S.
	1st Group (Indwelling catheter)		18	12	
	2nd (Post prostatectomy)		8	13	
	3rd (Upper U.T.I.)		10	11	
	4th (Lower U.T.I.)		3	4	
	Mixed infection		[13]	[9]	
	5th Group (Indwelling catheter)		6	4	
6th (No indwelling catheter)		7	5		
Catheter	Indwelled		24	16	N.S.
	Not indwelled		28	33	
Grade of pyuria	+ (10—29 cells/HPF)		9	7	N.S.
	++		17	16	
	+++		26	26	
Concomitant medication except for chemotherapy	+		2	5	N.S.
	—		50	44	

\* Based on the criteria established by U.T.I.-Committee

N.S. : Not significant

40~69 kg にそのほとんどが分布し、両薬剤群間に有意差は認めなかった。

次に、UTI 薬効評価基準による疾患病態群別分布では、両薬剤群とも単独感染例の第1群、第2群、第3群が多く、約70%を占めており、従って、第5群、第6群、の混合感染例はAPPC投薬群では13例(25%)、SBPC投薬群では9例(18.4%)と少く、両薬剤群間に

有意差は認めなかった。

カテーテル留置と非留置例の割合はAPPC投薬群で留置例24例(46.2%)、非留置例28例、SBPC投薬群では留置例16例(32.7%)、非留置例33例であり、両薬剤群間に差は認められなかった。

投薬前の膿尿の程度は+、++、+++の3段階に分類したが、その分布はAPPC投薬群では+が9例(17.3%)、

Table 10 Organisms isolated from urine at first examination

Organism		Drug group	APPC (52 cases)	SBPC (49 cases)	Statistical significance
Single infection	GNR	<i>E. coli</i>	14	12	N.S.
		<i>Klebsiella</i>	7	8	
		<i>Serratia</i>	4	8	
		<i>Proteus</i>	6	1	
		<i>Pseudomonas</i>	1	5	
		<i>Citrobacter</i>	3	2	
		<i>Enterobacter</i>	2	2	
		<i>Acinetobacter</i>	0	1	
		<i>Salmonella</i>	0	1	
		Subtotal	37	40	
	GPC	<i>S. faecalis</i>	2	0	
Subtotal		2	0	N.S.	
Total		39	40	N.S.	
Mixed infection	<i>E. coli</i> + <i>Serratia</i>		1	1	N.S.
	<i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i>		1	1	
	<i>E. coli</i> + <i>Proteus</i>		1	0	
	<i>Klebsiella</i> + <i>Serratia</i>		2	0	
	<i>Klebsiella</i> + <i>Providencia</i>		0	1	
	<i>Klebsiella</i> + <i>Alcaligenes</i>		0	1	
	<i>Klebsiella</i> + <i>S. faecalis</i>		1	0	
	<i>Serratia</i> + <i>Pseudomonas</i>		1	0	
	<i>Serratia</i> + <i>Citrobacter</i>		1	0	
	<i>Pseudomonas</i> + <i>Proteus</i>		1	0	
	<i>Pseudomonas</i> + <i>Enterobacter</i>		1	0	
	<i>Pseudomonas</i> + <i>Alcaligenes</i>		0	1	
	<i>Pseudomonas</i> + <i>S. faecalis</i>		0	1	
	<i>Proteus</i> + <i>Citrobacter</i>		1	0	
	<i>Proteus</i> * + <i>S. faecalis</i>		1	1	
	<i>Enterobacter</i> + <i>Acinetobacter</i>		0	1	
	<i>Klebsiella</i> + <i>Pseudomonas</i> + <i>Proteus</i>		1	0	
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>Pseudomonas</i>		0	1		
Total		13	9	N.S.	

N.S. : Not significant

\* *Proteus rettgeri* + *Proteus morgani*

卅が17例 (32.7%), 卅が26例 (50%) であり, SBPC 投薬群では卅が7例 (14.3%), 卅が16例 (32.7%), 卅が26例 (53.1%) で, 両薬剤群とも卅が約半数を占め, その分布に有意差を認めなかった。

また化学療法剤, 消炎剤など以外で, 薬効評価に影響を及ぼさないと思われた併用薬剤の使用は, APPC 投薬群2例 (3.8%), SBPC 投薬群5例 (10.2%) で両薬剤群間に有意差は認めなかった。

投薬前の尿中細菌は, APPC 投薬群では52例中39例 (75%), SBPC では49例中40例 (81.6%) が単独感染例で, その分布は Table 10 に示すとおりである。単独感染例をグラム陰性桿菌(GNR), グラム陽性球菌 (GPC) に大別して検討すると, APPC 投薬群では GNR37例, GPC2例で, SBPC 投薬群では GNR40例, GPCはなく, 両薬剤群とも GNR が多く, その分布には有意差がなかった。混合感染例についても, 両薬剤群とも GNR

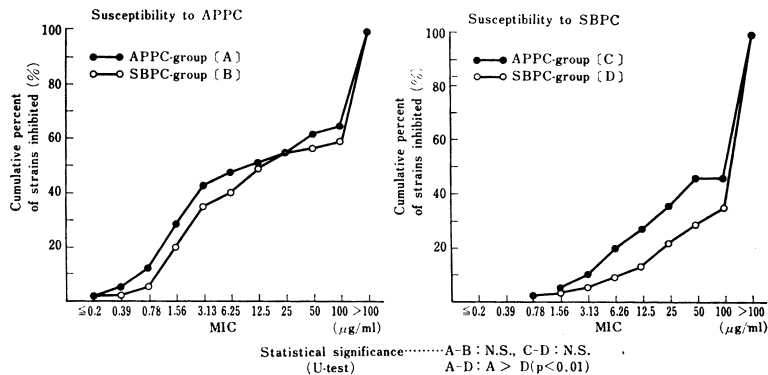
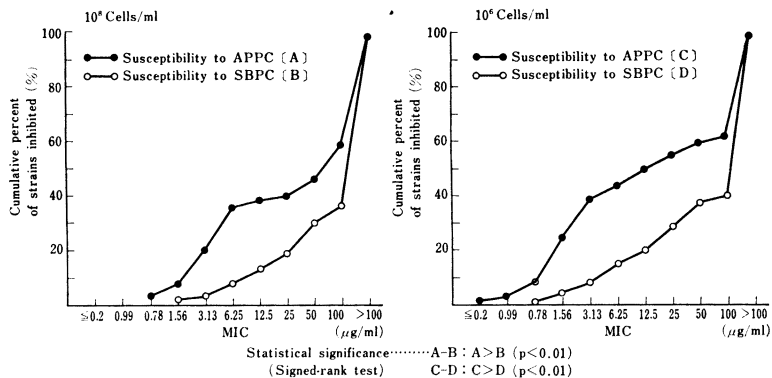
Fig. 3 Susceptibility for the clinical isolates from urine of first examination ( $10^8$  cells/ml)

Fig. 4 Susceptibility for the clinical isolates from urine of first examination (APPC-Group+SBPC-Group)



が多く、その分布に有意差を認めなかった。また、主な菌種についてその頻度を比較しても、両薬剤群間に有意差は認めなかった。

投薬前に尿中から分離された細菌の MIC は、APPC 投薬群では 59 株、SBPC 投薬群 54 株について測定された。 $10^8$ /ml 接種における APCC と SBPC の MIC を両薬剤の投薬群別に累積百分率で示したものは Fig. 3 に示すとおりであるが、APCC の MIC に関して、APCC 投薬群と、SBPC 投薬群の間で、また SBPC の MIC に関しては、APCC 投薬群と SBPC 投薬群の間では差は認められないことから、背景因子としての MIC 分布は両薬剤群間で均質であると考えられる。しかし実際に投薬が行われた各々の薬剤についての MIC の比較、つまり、APCC 投薬群における APCC の MIC と、SBPC 投薬群における SBPC の MIC と比較すると  $P < 0.01$  となり、APCC 投薬群における APCC の MIC のほうが有意に優

れていた。しかし MIC の測定を行った投薬前の全株 112 株についての APCC と SBPC の MIC を比較すると、同様に Fig. 4, 5 に示すように APCC の MIC のほうが有意に優れていることから、先にみられた MIC の差は薬剤自体による差で、この点をも考慮して APCC の投薬量を 1 日 2g、SBPC の投薬量を 1 日 4g と設定したもので、背景因子として、とくに問題ないものと考えられた。

$10^6$ /ml 接種の場合の MIC は Fig. 5, 6 に示すように、 $10^8$ /ml と全く同様の結果を示した。なお  $10^8$ /ml 接種時にみられた両薬剤の MIC の差よりも、 $10^6$ /ml 接種時の MIC の差の大きい理由は、APCC の MIC が接種菌量の減少により 2 管ほど左方に移動するのに対し、SBPC の MIC が 1 管ほどしか移動しないためと考えられる。

#### 4. 効果判定

総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌学的効果、発



Fig. 5 Correllogram of MICs between APPC and SBPC

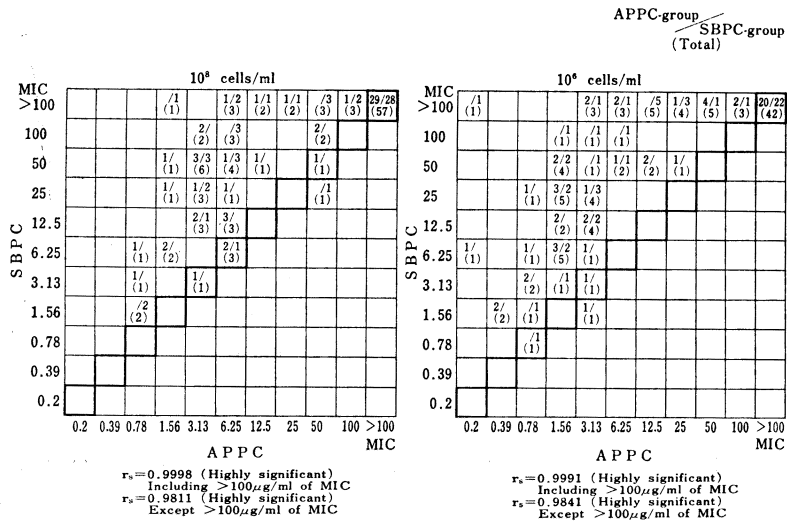
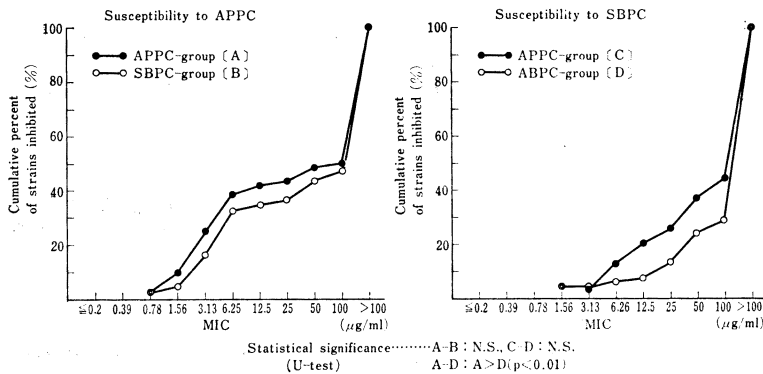


Fig. 6 Susceptibility for the clinical isolates from urine of first examination (10<sup>6</sup> cells/ml)



熱に対する効果などについて検討を行った。

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 11, 12 に示すように、APPC 投薬群では著効 12 例 (23.1%)、有効 12 例 (23.1%)、無効 28 例 (53.8%) で、著効、有効例を合わせた有効率は 46.2% (24 例) であった。SBPC 投薬群では著効 10 例 (20.4%)、有効 11 例 (22.4%)、無効 28 例 (57.1%) で有効率 44.9% (22 例) であった。これを両群間で比較すると、著効率の上でも、有効率の上でも有意差は認められなかった。

次に、疾患病態群別に治療効果を比較検討した。Table 13 に示すように、病態疾患別にみると第 2 群以外はいずれも APPC 投薬群のほうが高い有効率を示した

が、有意差は認められず、また第 2 群においては、SBPC のほうが高い有効率であるが有意差は認めなかった。

次に、留置カテーテルの有無により層別すると、Table 14 に示すように非留置例における有効率は APPC 投薬群で 49.4%、SBPC 投薬群で 48.5% と全く差を認めないが、留置例では APPC 投薬群で 45.8%、SBPC 投薬群で 31.3% と、やや APPC 投薬群の有効率のほうが高いが、有意の差は認めなかった。

投薬前の膿尿の程度により層別すると、Table 15 に示すとおり、その有効率は APPC 投薬群では膿尿の程度が十で 44.4%、廿で 70.6%、卅で 30.8%、SBPC 投薬群では十で 71.4%、廿で 43.8%、卅で 34.6% で、いずれの程度においても両薬剤群間に有意差は認めなかった。

Table 11 Overall clinical efficacy

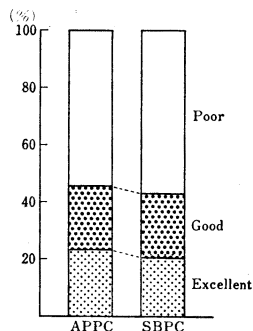
Bacteriuria	Pyuria Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria(%)	Statistical significance
		Eliminated	APPC SBPC	12 10	3 4	
Suppressed	APPC SBPC	0 1	0 1	0 0	0/52 ( 0 ) 2/49 ( 4.1 )	N.S.
Replaced	APPC SBPC	4 0	0 1	10 4	14/52 (26.9) 5/49 (10.2)	
Unchanged	APPC SBPC	2 1	4 7	12 16	18/52 (34.6) 24/49 (49.0)	N.S.
Efficacy on pyuria(%)	APPC SBPC	18/52 (34.6) 12/49 (24.5)	7/52 (13.5) 13/49 (26.5)	27/52 (51.9) 24/49 (49.0)	Overall clinical efficacy	
Statistical analysis		N.S.	N.S.	N.S.	APPC : 24/52 (46.2) SBPC : 21/49 (42.9)	

  Excellent (APPC : 12, SBPC : 10)    
   Good (APPC : 12, SBPC : 11)

Table 12 Overall clinical efficacy

Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical significance
APPC	12 (23.1)	12 (23.1)	28 (53.8)	52	N. S.
SBPC	10 (20.4)	11 (22.4)	28 (57.1)	49	

( ) : %



菌種別総合臨床効果は、混合感染例では起炎菌の判定が困難なため、単独感染例についてだけ検討した。その結果は Table 16 に示すように *E. coli* については、APPC 投薬群のほうが高い有効率を示したが有意差を認めるまでには至らなかった。また、他の菌種についても両薬剤群間に有意差は認めなかった。

次に、単独感染例について起炎菌の MIC により層別したが、Table 17, 18 に示すとおりで、両薬剤群間に有意差は認めなかった。

2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は、Table 19 に示すように、APPC 投薬群では正常化 18 例 (34.6%)、改善 7 例 (13.5%)、不変 27 例 (51.9%)、一方、SBPC 投薬群では正常化 12 例 (24.5%)、改善 13 例 (26.5%)、不変 24 例 (49.0%) で正常化率は APPC 投薬群のほうがやや高い成績で

あったが有意差は認めなかった。

次に、留置カテーテルの有無により層別したが、Table 20 に示すように、正常化を含めた改善率は、留置カテーテルの有無に関係なく、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

次に、投薬前の膿尿の程度により層別したが、Table 21 に示すようにいずれも有意差は認められなかった。

3) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は、Table 22 に示すとおり、APPC 投薬群では陰性化 20 例 (38.5%)、減少無し、菌交代 14 例 (26.9%)、不変 18 例 (34.6%) で、一方、SBPC 投薬群では陰性化 18 例 (36.7%)、減少 2 例 (4.1%)、菌交代 5 例 (10.2%)、不変 24 例 (49.0%) であった。陰性化率についても、「陰性化+減少」率についても、菌交代率についても両薬剤群間に有意差は認めな

Table 13 Overall clinical efficacy classified by type of infection

	Group	Drug	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)	Statistical significance	
				Type of infection	Simple or Mixed						
Single infection	1st group	Indwelling catheter	APPC	18	46.2	APPC: 75 SBPC: 81.6	5	5	8	55.5	N.S.
			SBPC	12	30		3	2	7	41.7	
	2nd	Post pro- statectomy	APPC	8	20.5		0	2	6	25	
			SBPC	13	32.5		2	4	7	46.2	
	3rd	Upper U.T.I.	APPC	10	25.6		4	2	4	60	
			SBPC	11	27.5		3	3	5	54.5	
4th	Lower U.T.I.	APPC	3	7.7	2	0	1	66.7			
		SBPC	4	10	2	0	2	50			
Sub total		APPC	39	100	—	11	9	19	51.3	N.S.	
		SBPC	40	100		10	9	21	47.5		
Mixed infection	5th	Indwelling catheter	APPC	6	46.2	APPC: 25 SBPC: 18.4	1	0	5	16.7	N.S.
			SBPC	4	44.4		0	0	4	0	
	6th	No indwell- ing catheter	APPC	7	53.8		0	3	4	42.9	
			SBPC	5	55.6		0	2	3	40	
	Sub total		APPC	13	100		—	1	3	9	
		SBPC	9	100		0	2	7	22.2		
Total		APPC	52	—	100	12	12	28	46.2	N.S.	
		SBPC	49	—	100	10	11	28	42.9		

Table 14 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Good (%)	Poor (%)	Statistical significance
Indwelling	APPC	24	6 (25)	5 (20.8)	13 (54.2)	N.S.
			11 (45.8)			
	SBPC	16	3 (18.8)	2 (12.5)	11 (68.8)	
			5 (31.3)			
Not indwelling	APPC	28	6 (24.4)	7 (25)	15 (53.6)	N.S.
			13 (49.4)			
	SBPC	33	7 (21.2)	9 (27.3)	17 (51.5)	
			16 (48.5)			

かった。

単独感染と混合感染に層別すると、Table 23 に示すとおりで、単独感染例ではAPPC投薬群の「陰性化+減少」率は43.6%で、SBPC投薬群では45%と差は認められず、また混合感染例においてもAPPC投薬群のそれは23.1%、一方、SBPC投薬群では22.2%といずれも有意差は認めなかった。

カテーテル留置の有無により層別すると、Table 24 に示すように、カテーテル留置例ではAPPC投薬群の「陰性化+減少」率は37.5%、またSBPC投薬群では31.3%、一方、カテーテル非留置例ではAPPC投薬群で39.3%、また、SBPC投薬群では45.5%といずれも両薬剤群間に有意差は認めなかった。

次に、投薬前の膿尿の程度により層別すると、Table

Table 15 Influence of grade of pyuria on overall clinical efficacy

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Good (%)	Poor (%)	Statistical significance
+ (10—29cells/HPF)	APPC	9	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)	N.S.
	SBPC	7	4 (57.1)	1 (14.3)		
			4 (44.4)	5 (71.4)		
++	APPC	17	5 (29.4)	7 (41.1)	5 (29.4)	N.S.
	SBPC	16	4 (25)	3 (18.8)		
			12(70.6)	7 (43.8)		
+++	APPC	26	4 (15.4)	4 (15.4)	18 (69.2)	N.S.
	SBPC	26	2 (7.7)	7 (26.9)		
			8 (30.8)	9 (34.6)		

Table 16 Overall clinical efficacy by organisms in the cases of single infection

Organism	Drug	No. of cases	Excellent	Good	Efficacy rate (%)	Statistical significance
<i>E. coli</i>	APPC	14	3	6	9/14 (64.3)	N.S.
	SBPC	12	3	2	5/12 (41.7)	
<i>Klebsiella</i>	APPC	7	2	1	3/ 7 (42.9)	N.S.
	SBPC	8	1	2	3/ 8 (37.5)	
<i>Serratia</i>	APPC	4	0	0	0/ 4 ( 0 )	N.S.
	SBPC	8	2	2	4/ 8 (50 )	
<i>Proteus</i>	APPC	6	3	1	4/ 6 (66.7)	N.S.
	SBPC	1	0	0	0/ 1 ( 0 )	
<i>Pseudomonas</i>	APPC	1	1	0	1/ 1 (100)	N.S.
	SBPC	5	0	2	2/ 5 (40 )	
<i>Citrobacter</i>	APPC	3	1	0	1/ 3 (33.3)	N.S.
	SBPC	2	1	0	1/ 2 (50 )	
<i>Enterobacter</i>	APPC	2	0	0	0/ 2	N.S.
	SBPC	2	2	0	2/ 2	
<i>Acinetobacter</i>	APPC	0	—	—	—	—
	SBPC	1	1	0	1/ 1	
<i>Salmonella</i>	APPC	0	—	—	—	—
	SBPC	1	0	1	1/ 1	
<i>S. faecalis</i>	APPC	2	1	1	2/ 2	—
	SBPC	0	—	—	—	

Table 17 Comparison between MIC and overall clinical efficacy in the cases of single infection

(10<sup>8</sup> cells/ml)

Overall clinical efficacy	Drug	No. of cases	MIC (μg/ml)								
			≤0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Excellent	APPC	11			3	2					6
	SBPC	7					1				6
Good	APPC	9	1	1	1	3			1		2
	SBPC	9		1		1				2	5
Poor	APPC	17	1	2	1	1			1	1	10
	SBPC	20		1				1	2		16
Total	APPC	37*	2	3	5	6			2	1	18
	SBPC	36**		2		1	1	1	2	2	27

\* 37 Cases out of 39 with single infection

\*\* 36 Cases out of 40 with single infection

Table 18 Comparison between MIC and overall clinical efficacy in the cases of single infection

(10<sup>8</sup> cells/ml)

Drug	No. of cases	MIC (μg/ml)									
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
APPC	37 *	○ ▲	○ ▲▲	○ ▲	●●● ○ ▲	●● ○○○ ▲			○ ▲	▲	●●●●●● ● ○○ ▲▲▲▲▲▲ ▲▲▲▲▲▲
SBPC	36 **		○ ▲		○	●		▲	▲▲	○○	●●●●●● ● ○○○○○ ▲▲▲▲▲▲ ▲▲▲▲▲▲ ▲▲▲▲▲▲ ▲

● Excellent ○ Good ▲ Poor

\* APPC : 37 Cases out of 39 with single infection

\*\* SBPC : 40 Cases out of 40 with single infection

25 に示すとおりで、投薬前の膿尿が十の場合、廿の場合、および卅の場合も、その細菌の「陰性化+減少」率の上で両薬剤群間に有意差は認めなかった。

次に、単独感染例について、投薬前後の MIC と菌消失状態を検討すると、Fig. 7, 8 に示すとおりで、両薬剤群とも投薬前の MIC の低い菌はほとんど消失しており、残存菌の MIC は大部分 ≤100 μg/ml で、両薬剤群

は同様の傾向を示した。

#### 4) 細菌学的効果

全症例の分離菌について、菌種別にその消失状態をみると、Table 26, Fig. 9 に示すように、*E. coli* については APPC 投薬群で消失率 82.4%、一方、SBPC 投薬群では 40% で、有意水準 P<0.05 で、APPC 投薬群における消失率が有意に高い結果を得た。他の菌種では、

Table 19 Efficacy on pyuria

Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical significance
APPC	18 (34.6)	7 (13.5)	27 (51.9)	52	N. S.
SBPC	12 (24.5)	13 (26.5)	24 (49.0)	49	

( ) : %

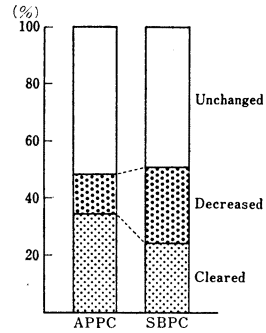


Table 20 Influence of indwelling catheter on efficacy on pyuria

Catheter	Drug	No. of cases	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Statistical significance
Indwelling	APPC	24	8 (33.3)	3 (12.5)	13 (54.2)	N.S.
	SBPC	16	3 (18.8)	5 (31.3)	8 (50)	
Not indwelling	APPC	28	10 (35.7)	4 (14.3)	14 (50)	N.S.
	SBPC	33	9 (27.3)	8 (24.2)	16 (48.5)	

Table 21 Influence of grade of pyuria on efficacy on pyuria

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Cleared (%)	Decreased (%)	Unchanged (%)	Statistical significance
+ (10-29cells/HPF)	APPC	9	4 (44.4)	0	5 (55.6)	N.S.
	SBPC	7	4 (57.1)	0	3 (42.9)	
++	APPC	17	9 (52.9)	2 (11.8)	6 (35.3)	N.S.
	SBPC	16	5 (31.3)	4 (25)	7 (43.8)	
+++	APPC	26	5 (19.2)	5 (19.2)	16 (61.5)	N.S.
	SBPC	26	3 (11.5)	9 (34.6)	14 (53.8)	

Table 22 Efficacy on bacteriuria

Drug	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total	Statistical significance
APPC	20 (38.5)	0 (0)	14 (26.9)	18 (34.6)	52	N. S.
SBPC	18 (36.7)	2 (4.1)	5 (10.2)	24 (49.0)	49	

( ): %

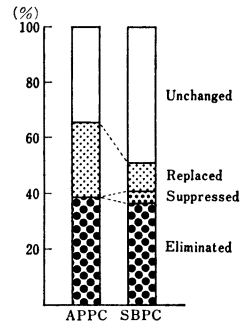


Table 23 Influence of mixed infection on efficacy on bacteriuria

Infection	Drug	No. of cases	Eliminated (%)	Suppressed (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Statistical significance
Single infection	APPC	39	17 (43.6)	0	9 (23.1)	13 (33.3)	N.S.
	SBPC	40	17 (42.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	19 (47.5)	
Mixed infection	APPC	13	3 (23.1)	0	5 (38.5)	5 (38.5)	N.S.
	SBPC	9	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	5 (55.6)	

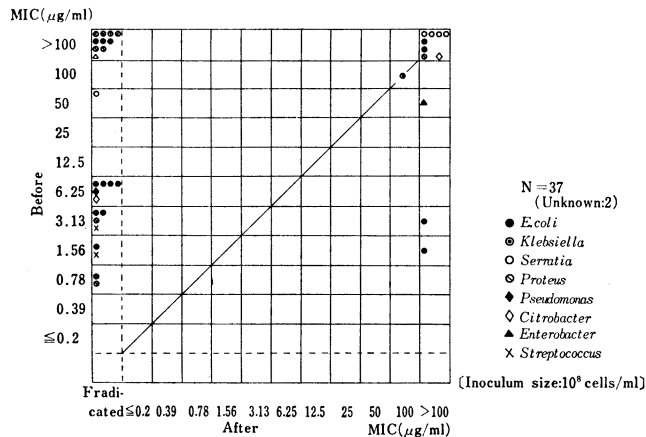
Table 24 Influence of indwelling catheter on efficacy on bacteriuria

Catheter	Drug	No. of cases	Eliminated (%)	Suppressed (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Statistical significance
Indwelling	APPC	24	9 (37.5)	0	9 (37.5)	6 (25)	N.S.
	SBPC	16	4 (25)	1 (6.3)	3 (18.8)	8 (50)	
Not indwelling	APPC	28	11 (39.3)	0	5 (17.9)	12 (42.9)	N.S.
	SBPC	33	14 (42.4)	1 (3)	2 (6.1)	16 (48.5)	

Table 25 Influence of grade of pyuria on efficacy on bacteriuria

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Eliminated (%)	Suppressed (%)	Replaced (%)	Unchanged (%)	Statistical significance
+ (10-29cells/HPF)	APPC	9	3 (33.3)	0	3 (33.3)	3 (33.3)	N.S.
	SBPC	7	5 (71.4)	0	0	2 (28.6)	
++	APPC	17	9 (52.9)	0	3 (17.6)	5 (29.4)	N.S.
	SBPC	16	6 (37.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	8 (50)	
+++	APPC	26	8 (30.8)	0	8 (30.8)	10 (38.5)	N.S.
	SBPC	26	7 (26.9)	1 (3.8)	4 (15.4)	14 (53.8)	

Fig. 7 Susceptibility distribution before and after the administration of APPC in the cases of single infection



*Klebsiella* および *Proteus*, *Pseudomonas* においても APPC 投薬群における消失率のほうがやや高い結果を示したが、有意差を認めるまでには至らなかった。また、分離株全体としてみた場合の菌消失率は、APPC 投薬群 69.7%，SBPC 投薬群 55% で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

投薬後出現菌については Table 27 に示すように、APPC 投薬群では 19 例 (36.5%) に 22 株、SBPC 投薬群では 11 例 (22.4%) に 12 株認められたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。その内容は Table 28 に示すとおりである。

次に、これらのうち原因菌が  $<10^3/\text{ml}$  となり、交代

菌が  $\geq 10^3/\text{ml}$  の菌交代例は、Table 29 に示すように、APPC 投薬群で 14 例 (26.9%)，SBPC 投薬群で 5 例 (10.2%) 認められたが有意差は認められなかった。

#### 5) 発熱に対する効果

UTI薬効評価基準では、自覚症状は原則として取り上げないことになっているが、発熱を認めた症例が多くみられたので、臨床効果判定とは別に検討した。UTI薬効評価基準ではその判定基準はないが、今回は 39°C 以上、38°C 台、37°C 台、36.9°C 以下の 4 段階に分け、1 段階でも下ったものを改善、また逆に 1 段階でも上ったものを悪化とし、変化のないものを不変とした。その結果は Table 30 に示すとおりで、検査を行わなかった例



Fig. 8 Susceptibility distribution before and after the administration of SBPC in the cases of single infection

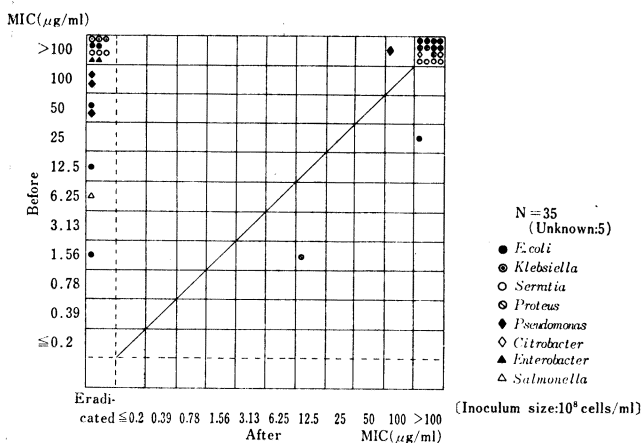


Table 26 Bacteriological responses

Organism	APPC			SBPC			Statistical significance
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
<i>E. coli</i>	17	14 (82.4)	3	15	6 (40)	9	APPC>SBPC*
<i>Klebsiella</i>	11	8 (72.7)	3	11	4 (36.4)	7	N.S.
<i>Serratia</i>	9	3 (33.3)	6	9	4 (44.4)	5	N.S.
<i>Pseudomonas</i>	5	4 (80)	1	8	6 (75)	2	N.S.
<i>Proteus</i>	11	8 (72.7)	3	3	1 (33.3)	2	N.S.
<i>Providencia</i>	0			1	1 (100)	0	—
<i>Citrobacter</i>	5	3 (60)	2	2	1 (50)	1	N.S.
<i>Enterobacter</i>	3	1 (33.3)	2	3	2 (66.7)	1	N.S.
<i>Alcaligenes</i>	0			2	2 (100)	0	—
<i>Acinetobacter</i>	0			2	2 (100)	0	—
<i>Salmonella</i>	0			1	1 (100)	0	—
<i>Streptococcus</i>	5	5 (100)	0	3	3 (100)	0	N.S.
Total	66	46 (69.7)	20	60	33 (55)	27	N.S.

\*  $p=0.034$  (FISHER's exact test)

を非改善例として母数に含めた場合の改善率は  $P<0.05$  で、SBPC 投薬群のほうが有意に優れた下熱効果を示していたが、検査を行わなかった例を除けば有意差はない。なお、改善、不変、悪化についての体温の全体の推移では、両薬剤群間に有意差は認めなかった。

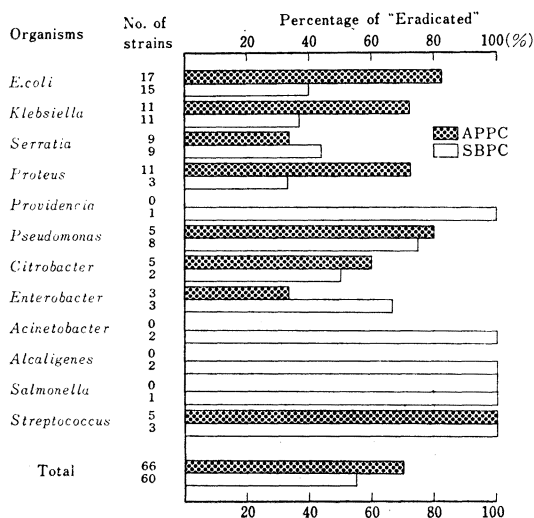
#### 5. 有用性

主治医により判定された有用性判定は Table 31 に示すとおりで、「有用性有り」、「有用性なし」、「判定不能」の3段階で、「有用性有り」は APPC 投薬群で 29 例 (53.7%)、SBPC 投薬群では 26 例 (51.0%) で両薬剤群間に有意差は認めなかった。

#### 6. 副作用

Fig. 2 に示した要領で、自覚症状および各種臨床検査を行い、副作用の認められた症例は APPC 投薬群で 54 例中 2 例に 4 件、また SBPC 投薬群では 53 例中 4 例に 6 件認められたが、両薬剤群間に有意差は認めなかった。その内訳は Table 32 に示したが、APPC 投薬群では、白血球の増加 1 件 (前: 4600→後: 11100/mm<sup>3</sup>)、GOT の上昇 2 件 (26→71, 27→62 u. n.) および GPT の上昇 1 件 (23→91 u. n.) であり、一方、SBPC 投薬群では、白血球の増加 2 件 (9400→16500, 2800→12500/mm<sup>3</sup>)、GOT の上昇 2 件 (33→64, 20→70 u. n.)、GPT

Fig. 9 Bacteriological responses



の上昇1件 (13→71 u. n.) および BUN の上昇1件 (14.7→31.2 mg/dl) であった。しかし、いずれも一過性の変化で、投薬中止例は両薬剤群とも認めなかった。

#### 考 察

注射用合成ペニシリン剤である APPC の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に確認するため、SBPC を対照薬とした Envelope method (封筒法) によって比較検討した。本試験は Blind による両薬剤の厳密な識別不能性を確保出来ないため、二重盲検法によらず、次善の方法として Envelope method を採用し、また、効果判定はどちらの薬剤が投薬されたか不明の状態にして効果判定委員会が行い公平性を期した。

本試験の患者特性の均質性については、いずれの背景因子についても両薬剤群間に偏りは認められなかった。

総合臨床効果については APPC、1日 2g、5日間投薬にて 46.2% の総合有効率を得ているが、この有効率は約半数がカテーテル留置例で、しかも全例尿路に何らかの基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症であることを考慮するとかなり優れた成績と言える。事実、対照の SBPC 投薬群は APPC 投薬量の 2 倍量で、常用量の最高の 1日 4g 投薬したにもかかわらず、その有効率は 44.9% と、APPC 投薬群とほぼ同じ結果であった。

APPC の Open trial における全国集計成績では<sup>2)</sup>、有効率が 67.5% (414/613) と報告されているが、そのうち外科系症例のうちの泌尿器科領域の有効率は 49% で (内科系尿路感染症 63%)、慢性複雑性尿路感染症が主体となっているため低い有効率であるが、本試験の有効率

Table 27 Organisms appeared after treatment

Organism	No. of strains appeared after treatment	
	APPC	SBPC
<i>Proteus</i>	7	2
<i>E. coli</i>	2	2
<i>Klebsiella</i>	1	3
<i>Enterobacter</i>	2	2
<i>Serratia</i>	3	2
<i>Pseudomonas</i>	3	0
<i>Citrobacter</i>	1	1
<i>Acinetobacter</i>	1	0
<i>Streptococcus</i>	1	0
<i>Staphylococcus</i>	1	0
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>12</b>

とはほぼ一致した成績であった。

起炎菌別に層別してみると、*E. coli* では、APPC 投薬群の有効率は 64.3% と SBPC 投薬群の 41.7% より優れた結果であったが、両薬剤群間に有意差を認めるまでには至らなかった。*Pseudomonas* については、APPC 投薬群の単独感染例が 1 例ではあるが著効を示した。また、他の起炎菌別にみた有効率についても同様に有意差は認めなかった。この点は Open trial での *E. coli* の消失率が 63.3% と優れていること、また、*Pseudomonas* の消失率も合成ペニシリン剤としては 31.5% と優れていることなどと一致しており、本薬剤の適応菌種として考えられることを示している。また、単独感染例でみた起炎菌の MIC 別にみた臨床効果では、いずれの MIC においても両薬剤群間に有意差は認められず、Table 33 に示すように、 $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  と  $\geq 25 \mu\text{g/ml}$  に区切った場合も、 $\leq 25 \mu\text{g/ml}$  と  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  で区切った場合においても両薬剤群間に有意差は認めなかった。なお、 $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$  の若干の症例で無効例がみられたが、これは Fig. 7 にみられるように、起炎菌そのものは消失しており、複雑性尿路感染症であるため、尿路の基礎疾患に起因したものと考えられる。その他、疾患病態群別、留置カテーテルの有無、膿尿の程度別についても層別検討したが、いずれにおいても臨床効果の面で両薬剤群間に有意差は認めなかった。

次に、膿尿に対する効果については、正常化率は AP-PC 投薬群で 34.6%、SBPC 投薬群で 24.5% と若干 AP-PC 投薬群のほうが優れた結果であったが、改善率を加えると両薬剤群ともほぼ同じで、有意差の面では正常化率も、改善率も差を認めなかった。また、留置カテーテル

Table 28 Detail of organisms appeared after treatment

Drug	Organism No. of cases	Organism isolated	Organism appeared
		before treatment	after treatment
APPC	"Appeared" 19 (22 Strains)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>K. ozaenae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> <i>Proteus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> + <i>P. rettgeri</i> + <i>Enterobacter</i>
		<i>P. mirabilis</i> <i>E. cloacae</i> <i>Citrobacter</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> + <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> + <i>P. vulgaris</i> <i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> + <i>K. pneumoniae</i> <i>P. rettgeri</i> + <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> + <i>S. marcescens</i>  <i>C. freundii</i> + <i>P. rettgeri</i> <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. faecalis</i>	<i>P. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. morgani</i> <i>P. rettgeri</i> + <i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i> + <i>S. marcescens</i> + <i>P. rettgeri</i> <i>P. mirabilis</i> + <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>
SBPC	"Appeared" 11 (12 Strains)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>Citrobacter</i> <i>E. agglomerans</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>K. pneumoniae</i> + <i>A. odorans</i> <i>P. aeruginosa</i> + <i>A. odorans</i> <i>Klebsiella</i> + <i>Providencia</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>K. pneumoniae</i> + <i>C. freundii</i> <i>E. coli</i> <i>P. rettgeri</i> <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. rettgeri</i>

の有無、膿尿の程度による層別でも有意差は認めなかった。

細菌尿に対する効果では、陰性化率においても、「陰性化+減少」率においても両群約40%で有意差はなく、菌交代においては若干APPC投薬群のほうが高い結果であったが、逆に不変率の上ではSBPC投薬群のほうが高い結果であった。しかし、いずれにおいても有意差は認めていない。また、カテーテル留置の有無、投薬前の膿尿の程度、起炎菌のMIC別にも層別して検討したが、細菌尿に対する効果の面ではいずれも有意差を認めていない。

細菌学的効果については、分離株全体としてみた場合の菌消失率はAPPC投薬群69.7%、SBPC投薬群55%で両薬剤群間に有意差はみられなかったが、菌種別にその消失率をみると、*E. coli*については、APPC投薬群で82.4%、SBPC投薬群で40%で、APPC投薬群において有意に優れた結果であった。また、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*についても、有意差を認めるまでには至っていないが、APPC投薬群の消失率のほうがやや高い結果を示した。この点は、本剤の特徴とする*E. coli*, *Pseudomonas*に対して強い抗菌力を持つという点を裏付ける結果として興味ある事実と考えられる。

Table 29 Detail of organisms in the cases of "Replaced"

Drug	Organism		Organism isolated before treatment	⇨	Organism isolated after treatment
	No. of cases				
APPC	"Replaced" 14		<i>E. coli</i>		<i>S. faecalis</i>
			<i>E. coli</i>		<i>Proteus</i>
			<i>K. ozaenae</i>		<i>P. aeruginosa</i>
			<i>K. pneumoniae</i>		<i>S. marcescens</i>
			<i>P. mirabilis</i>		<i>E. coli</i> + <i>P. rettgeri</i> + <i>Enterobacter</i>
			<i>P. mirabilis</i>		<i>P. morgani</i>
			<i>E. cloacae</i>		<i>P. aeruginosa</i>
			<i>Citrobacter</i>		<i>E. aerogenes</i>
			<i>S. faecalis</i>		<i>A. calcoaceticus</i>
			<i>E. coli</i> + <i>S. marcescens</i>		<i>S. liquefaciens</i>
			<i>E. coli</i> + <i>P. vulgaris</i>		<i>P. rettgeri</i>
			<i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i>		<i>S. epidermidis</i>
			<i>S. marcescens</i> + <i>K. pneumoniae</i>		<i>P. morgani</i>
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. faecalis</i>		<i>E. coli</i>		
SBPC	"Replaced" 5		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>
			<i>E. coli</i>		<i>S. liquefaciens</i>
			<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. marcescens</i>
			<i>K. pneumoniae</i> + <i>A. odorans</i>		<i>E. coli</i>
			<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. odorans</i>		<i>P. rettgeri</i>

Table 30 Efficacy on fever

Drug	Improved	Unchanged	Worsened	Not examined	Total	Statistical significance
APPC	16	6 (22)	5	3	30	APPC < SBPC*
SBPC	23	2 (21)	2	1	28	

( ) : Normal cases

\*p=0.0380 (FISHER'S exact test)

また、SBPCのMICが100 µg/ml未満とそれ以上の菌株に分けてその消失率を検討したが、Table 34に示すように、100 µg/ml未満において、APPC投薬群の消失率が若干優れる傾向を示した以外、いずれの場合も有意差を認めなかった。投薬後出現菌ではAPPC投薬群で、*Proteus*が7株認められた以外、とくに目立った点はなく、両薬剤群間に有意差はなく、また菌交代についても有意差は認めていない。

発熱に対する効果はUTI薬効評価基準では原則とし

て取り上げないことになっているが臨床効果判定とは別に集計したところ、全体の体温の推移としては、両薬剤群間に有意差は認めなかったが、検査不明例を非改善として扱った場合の改善率はSBPC投薬群のほうが有意に優れた下熱効果を示した。

有用性判定については両群とも50%以上の「有用性あり」という判定で、各主治医はSBPCと同等に有用と考えたものと思われる。

副作用については、APPC投薬群で54例中2例、3.7

Table 31 Evaluation of usefulness

Drug	Useful	Not useful	Not decided	Total	Statistical significance
APPC	29 (53.7)	19 (35.2)	6 (11.1)	54	N. S.
SBPC	26 (51.0)	20 (39.2)	5 (9.8)	51	

( ) : %

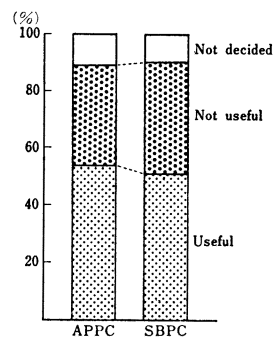


Table 32 Side effects

		APPC (54 Cases)	SBPC (53 Cases)	Statistical significance
No. of cases with side effect (%)		2 (3.7)	4 (7.5)	N.S.
Kinds of side effects	Increase of WBC	1	2	N.S.
	Elevation of GOT	2	2	N.S.
	Elevation of GPT	1	1	N.S.
	Elevation of BUN	0	1	N.S.

Table 33 Comparison between MIC and overall clinical efficacy  
in the cases of single infection(10<sup>8</sup> cells/ml)

Overall clinical efficacy	Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
		$\leq 12.5$	$\geq 25$	$\leq 25$	$\geq 50$
Excellent	APPC	5	6	5	6
	SBPC	1	6	1	6
Good	APPC	6	3	6	3
	SBPC	2	7	2	7
Poor	APPC	5	12	5	12
	SBPC	1	19	2	18
Total	APPC	16	21	16	21
	SBPC	4	32	5	31
Efficacy rate (%)	APPC	68.8	42.9	68.8	42.9
	SBPC	75	40.6	60	41.9

Table 34 Bacteriological response to SBPC-resistant organisms

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Organisms	Drug	No. of cases	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged
SBPC-resistant MIC $\geq 100$	<i>E. coli</i>	APPC	7	3	0	2	2
		SBPC	10	1	1	1	7
	<i>Klebsiella</i>	APPC	6	2	0	2	2
		SBPC	9	3	0	1	5
	<i>Serratia</i>	APPC	8	1	0	1	6
		SBPC	9	3	2	0	4
	<i>Proteus</i>	APPC	6	4	0	1	1
		SBPC	2	0	0	0	2
	<i>Pseudomonas</i>	APPC	2	1	0	0	1
		SBPC	5	3	0	0	2
	Others	APPC	6	1	0	1	4
		SBPC	6	3	0	1	2
	Total	APPC	35	12 (34.3%)	0	7 (20 %)	16 (45.7%)
		SBPC	42	13 (31.7%)	3 ( 7.3%)	3 ( 7.3%)	23 (54.7%)
SBPC-susceptible MIC < 100	<i>E. coli</i>	APPC	10	6	0	3	1
		SBPC	4	2	0	1	1
	<i>Klebsiella</i>	APPC	2	0	0	1	1
		SBPC	0	—	—	—	—
	<i>Proteus</i>	APPC	4	2	0	2	0
		SBPC	1	0	0	0	1
	<i>Pseudomonas</i>	APPC	2	0	0	0	2
		SBPC	3	0	0	2	1
	Others	APPC	6	3	0	3	0
		SBPC	4	1	0	1	2
	Total	APPC	24	11 (45.8%)	0	9 (37.5%)	4 (16.6%)
		SBPC	12	3 (25 %)	0	4 (33.3%)	5 (41.6%)

Unknown cases of MIC-----APPC: 7 strains, SBPC: 6 strains

%, そのうちわけは白血球増加1件, GOT 上昇2件, GPT 上昇1件の計4件で, 一方, SBPC 投薬群では53例中4例, 7.5%で, そのうちわけはほぼ APPC 投薬群と同様で, 白血球増加2件, GOT 上昇2件, GPT 上昇1件, BUN 上昇1件の計6件で両群に差は認めず, これらは軽度かつ一過性で両群とも中止例は認めなかった。なお, Open trialにおける全国集計では, 650例中108例, 16.6% (180件)<sup>2)</sup>と, やや今回の試験より高い副作用が報告されているが, 詳細に検討してみると, 本試験が5日間投薬であったため Open trial にみられたアレルギー反応が1例も認められなかったこと, また, 本剤に起因することが断定できないものも全て副作用として取扱われていることなどのため高率になったものと考えられる。また, その中には, Transaminase を含む

肝機能検査値の異常等も報告されているが, いずれも一過性で, 重篤な副作用は報告されていない。

以上から, APPC は慢性複雑性尿路感染症の治療薬として副作用の少い, 安全なかつ有用性の高い薬剤と考えられる。

#### 結 語

APPC の複雑性尿路感染症に対する有効性, 安全性および有用性を評価する目的で, SBPC を対照薬剤として Envelope method (封筒法) によって比較検討し, 下記の結果を得た。

1) 総投薬症例108例中, 除外, 脱落例を除いた効果判定症例は101例 (APPC: 52例, SBPC: 49例), 有用性判定症例は105例 (APPC: 54例, SBPC: 51例), また, 副作用検討症例は107例 (APPC: 54例, SBPC:

53例)であった。

2) 各種の患者背景因子に関する検討では両薬剤群間に有意の差は認めなかった。

3) 投薬量は APPC が1日2g, SBPC は1日4g とし, 5日間投薬後, UTI薬効評価基準に準じ効果判定した。

総合臨床効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿に対する効果, 投薬後出現菌, 菌交代はいずれも両薬剤群間に有意差は認めなかった。細菌学的効果においては, *E. coli* の消失率で APPC が SBPC より有意に優れていた以外, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* においては APPC 投薬群においてやや高い消失率であったが有意差は認めなかった。

発熱については SBPC 投薬群のほうが有意な下熱効果を示した。

4) 層別集計では, カテーテル留置の有無, 投薬前の膿尿の程度, 疾患病態群別等について検討したが, いずれも両薬剤群間に有意差は認めなかった。

5) 有用性判定においても両薬剤群間に有意差は認めなかった。

6) 副作用については, APPC 投薬群で 3.7%, SBPC 投薬群で 7.5% の発生を認めたが, 両薬剤群間に有意差はなく, 両薬剤群とも軽度かつ一過性の Transaminase 上昇等のみみられただけで, 中止例は認めなかった。

7) 以上から, APPC は慢性複雑性尿路感染症の治療薬として副作用の少い, 安全, かつ有用性の高い薬剤と考えられる。

(本論文の要旨は第 25 回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

## 文 献

- 1) NOGUCHI, H.; Y.EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 262~273, 1977
- 2) 塩田憲三: 第 25 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム, PC-904, 岐阜, 1977
- 3) 河田幸道: 第 25 回日本化学療法学会総会特別講演, 岐阜, 1977
- 4) 黒田泰二, 片岡頌雄, 三田俊彦, 石神襄次: 尿路感染症に対する PC-904 の使用経験。 *Chemotherapy* 26 (Suppl. 2): 449~456, 1978
- 5) 中川圭一, 渡辺健太郎, 福井洸, 可部順三郎, 木原令夫, 横沢光博: Sulfobenzylpenicillin の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 19: 927~931, 1971
- 6) 山作房之輔, 武田元, 薄田芳丸, 庭山昌俊, 川島士郎, 木下康民, 関根理, 貝沼知男: Sulfobenzylpenicillin の基礎的ならびに臨床的研究。 *Chemotherapy* 19: 936~942, 1971
- 7) 石神襄次, 原信二, 三田俊彦, 斎藤博, 守殿貞夫: 尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験。 *Chemotherapy* 19: 1037~1042, 1971
- 8) 前川暢夫, 中西通泰, 川合満, 久世文幸, 小田芳郎, 江部康二: PC-904 の血中濃度ならびに尿中排泄に関する研究。 *Chemotherapy* 26 (Suppl. 2): 168~178, 1978
- 9) 西野武志, 平井芳美, 山田作夫, 中谷和子, 故中沢昭三: 新しい  $\beta$ -lactam 系抗生物質 PC-904 に関する細菌学的評価。 *Chemotherapy* 26 (Suppl. 2): 58~78, 1978

CLINICAL EVALUATION OF APALCILLIN ON COMPLICATED  
URINARY TRACT INFECTIONS: A WELL CONTROLLED COMPARATIVE  
STUDY WITH SULBENICILLIN BY AN ENVELOPE METHOD

JOJI ISHIGAMI, NOBUO KATAOKA, YASUJI KURODA  
Kobe University School of Medicine

KAZUTOSHI ISOGAI  
Ogaki City Hospital

TSUNEO NISHIURA, YUKIMICHI KAWADA, SHUNSUKE SAKAI  
Gifu University School of Medicine

TARO FURUSAWA  
Kyoto Second Red Cross Hospital

SHIGERU MIYAZAKI, AKIRA DEMURA  
Osaka Medical College

KIYOTERU KURODA, EIJI NAKATSUKA  
Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

MAMORU KURODA, KYUBEI HIROOKA  
Kansai Rosai Hospital

YASUMASA TAKAHASHI  
Shinko Hospital

HIROSHI SUEMITSU, KENICHI TAKADA  
Kobe Rosai Hospital

SHINJI HARA  
Hara Urological Clinic

KAZUNORI TERASOMA  
Social Insurance Central Hospital of Kobe

KUNIHICO TANAKA, HIROSHI UEHARAGUCHI  
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

KOJI HIKOSAKA, ASAZO YASUMURO  
Nishiwaki City Hospital

TOSHIHIKO MITA, MASAYUKI SUGIMOTO  
Himeji Red Cross Hospital

SHOICHIRO SUZUKI, KAZUE UENO and HIROMU IMAMURA  
Gifu University School of Medicine

In order to study the efficacy, safety and usefulness of apalcillin (APPC), a new synthetic penicillin, a comparative study was carried out by an envelope method on complicated urinary tract infections, using sulbenicillin (SBPC) as a control drug, and following results were obtained.

(1) Total number of 108 cases was treated with a daily dose of either 2g of APPC or 4g of SBPC



by intravenous drip infusion for 5 days. The efficacy was evaluated according to the method by the U. T. I.-Committee in 101 cases out of 108 cases, consisting of 52 cases in the APPC-group and 49 cases in the SBPC-group. Seven cases were excluded and dropped out.

The clinical safety was evaluated in 107 cases, consisting of 54 cases in the APPC-group and 53 cases in the SBPC-group.

The usefulness based on the results of the efficacy and safety of the drug was evaluated in 105 cases, consisting of 51 cases in the APPC-group and 54 cases in the SBPC-group.

(2) For the various background factors, there were no statistically significant differences between the APPC-group and the SBPC-group.

(3) There were no significant differences for the overall clinical efficacy, the efficacy on pyuria and bacteriuria, and appearance and replacement of strains isolated from urine after the treatment.

As for the bacteriological response, the eradication rate against *Escherichia coli* was significantly higher in the APPC-group than the SBPC-group ( $P < 0.05$ ). While the eradication rate against such as *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* tended to be higher in the APPC-group than the SBPC-group, any significant differences were not observed.

On the other hand, significant improvement of fever was noted in the SBPC-group in comparison with the APPC-group.

(4) There were no significant differences between 2 groups in the efficacy rate by the presence of catheterization, severity of pyuria, and the type and site of infections *etc.* before the treatment.

(5) There were also no significant differences between 2 groups in the results of the evaluation for the usefulness.

(6) The incidence of side effects was 3.7% and 7.5% in the APPC-group and SBPC-group respectively, but no significant differences were found between them. In both 2 groups, slight and transient elevation of serum transaminase was observed in some cases during the treatment, but discontinuation of the drugs was not necessary at all.

(7) By above mentioned results, it was suggested that APPC is effective on chronic complicated urinary tract infections and less incident of side effect, and therefore it is clinically useful drug in this field.