

急性単純性膀胱炎に対する Bacampicillin と Ampicillin の効果の比較

河田幸道・加藤直樹・清水保夫・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

宮村隆三

埼玉中央病院泌尿器科

島野栄一郎

青梅市立総合病院泌尿器科

細井康男

都立大塚病院泌尿器科

浅野美智雄

都立豊島病院泌尿器科

田原達雄

大和病院泌尿器科

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

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

小幡浩司

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

田中恒男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

緒 言

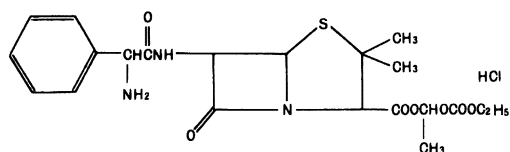
Bacampicillin (以下 BAPC と略す)は、スウェーデン・ Astra社において開発された新しい Ampicillin (以下 ABPC と略す)の誘導体であり、Fig.1 に示すように ABPC のエステル化合物であるため脂溶性が高く、内服後は小腸よりエ

ステル型のままよく吸収され、腸壁でただちに加水分解され、生体内では ABPC として作用する。

したがって抗菌作用は ABPC とかわりないが、内服後の血中濃度は同量の ABPC にくらべ 2～3 倍高いことが特徴とされている¹⁾。このことから本剤は、ABPC と同様に尿路感染症に対して有効な薬剤であろうことはもちろん、ABPC と同量の内服で ABPC より高い臨床効果を得ること、あるいは ABPC より小量でも ABPC と同等の臨床効果を得ることに期待が持たれる。

そこでわれわれは尿路感染症に対する本剤の治療効果と副作用および有用性を客観的に評価する目的で、急性単純性膀胱炎を対象に、ABPC を対照薬剤として比較検討を行なうこととした。

Fig.1 Structural formula



対象および検討方法

1. 対象および患者条件

対象疾患は病像が比較的均一で、臨床効果の比較検討が容易に行ない得る急性単純性膀胱炎とした。

対象症例は参加11機関の外來を、昭和52年4月上旬から同年9月上旬に至る約5ヵ月間に受診した急性単純性膀胱炎症例であるが、妊娠が膀胱炎におよぼす基疾患としての影響を考慮して妊婦は除外し、また薬剤アレルギーまたはその既往のある症例、および重篤な腎または肝臓障害を有する症例にも投薬しないこととした。

また患者条件として UTI 薬効評価基準²⁾ (急性症) に規定したつぎの5項目を満たすものとした。

- i. 16才以上60才未満の女子
- ii. 投薬開始時の尿中細菌数が 10^4 コ/ml 以上
- iii. 投薬開始時の膿尿が 10 コ/HPF 以上
- iv. 自覚症状として排尿痛を有する
- v. 発症より投薬開始までの日数が14日以内

2. 供用薬剤

検討薬剤としては BAPC を ABPC として1錠中に 250mg (力価) 含有する BAPC 250mg 錠と、同じく 125mg (力価) 含有する BAPC 125mg 錠の2種類を準備し、また対照薬剤としては ABPC を1錠中 250mg (力価) 含有する ABPC 250mg 錠を準備した。

これら3種類の錠剤はいずれも白色のカプセル型フィルムコーティング錠とし、その大きさ、外観、包装等はたがいに識別出来ないように作製したが、そ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³⁾ に準じ、コントローラーが官能試験を行なった。

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い、これに一連番号を付した。またサンプリングに関してもコントローラーが責任をもって行い、ナンバリング、ラベリングを行った後、配当表にもとずいて各機関に送付したが、キーコード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3剤について、臨床検討開始前および終了後の2回にわたり、国立予防衛生研究所に依頼して薬剤の含量試験を行った。また崩壊度試験についても行った。含量試験の方法は BAPC 錠は *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とした円筒平板法により、また ABPC 錠は日本抗生物質医薬品基準の力価試験法 (1) にしたがひ、同様に *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とした円筒平板法により行った。

また崩壊度試験は、日本薬局方一般試験法第33項、崩

壊試験法に従って行った。

3. 投薬方法

薬剤の投与方法は3剤とも1回1錠を1日4回 (毎食後および就寝前) 3日間経口投与とした。したがって1日投与量は BAPC は 1g と 0.5g の2群、ABPC は 1g の合計3群となる。このような投与量は、急性単純性膀胱炎に対する ABPC の通常投与量が1日 1g であること、BAPC 内服後の血中・尿中濃度は、ABPC 内服時のそれと比較すると、同量内服時で2倍以上、半量内服時ではほぼ等しいことから、ABPC と同量の BAPC 内服により、ABPC より高い臨床効果が得られる可能性があり、また ABPC の半量の BAPC 内服により、ABPC と同等の臨床効果が得られる可能性もあり、これらの点を検討することを目的として設定した。

投薬期間は3日間としたが、途中重篤な副作用や症状の増悪をきたした場合には投薬を中止することとした。

4. 除外・脱落規定

検討開始前にあらかじめ次のような規定を定め、そのいずれかに該当した症例は除外または脱落として臨床効果の判定を行わないこととした。

- i. 患者条件を満たしていない症例
- ii. 投薬開始前または投薬投与時の検尿 (白血球数) および尿培養 (菌種・菌数) が行われていない症例
- iii. 所定の受診日に来院しなかった症例
- iv. 規定通り服薬しなかった症例
- v. 副作用のため投薬を中止した症例
- vi. 臨床効果に影響ありと思われる薬剤が併用された症例
- vii. 投薬開始後、急性単純性膀胱炎以外の疾患であることが判明した症例
- viii. その他効果判定委員会が除外または脱落と判定した症例

なお除外、脱落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、西村洋司、小幡浩司、河田幸道) の計5名よりなる効果判定委員会において、キーコード開鍵前に行った。

5. 臨床効果の判定

投与開始日を0日目とし、0日目および3日目または4日目に自覚症状のチェック、検尿、尿培養を行い臨床効果の判定を行った。

i. UTI 薬効評価基準による判定

UTI 薬効評価基準 (急性症) に従ひ、排尿痛は消失、軽快、不変の3段階に、また膿尿は Fig. 2 (i) の基準に従ひ正常化、改善、不変の3段階に、細菌尿は Fig. 2 (ii) の基準に従ひ陰性化、減少、不変の3段階にそれぞれ

Fig. 2 Criteria for clinical evaluation

(i) Pyuria

After	#	#	+	±	-
Before	#	#	+	±	-
#					
+					
±					
-					

□ Cleared ▨ Decreased ▤ Unchanged

(ii) Bacteriuria

After	0	<10 ³ cell/ml	≥10 ⁴ cell/ml
Before	0	<10 ³ cell/ml	≥10 ⁴ cell/ml
0			
<10 ³ cell/ml			
≥10 ⁴ cell/ml			

□ Eliminated ▨ Suppressed ▤ Unchanged

(iii) Overall clinical efficacy

Symptom		Resolved			Improved			Persisted		
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged
Bacteriuria	Eliminated									
	Suppressed									
	Unchanged									

□ Excellent ▨ Good ▤ Poor

れ判定し、これら症状、膿尿、細菌尿の推移に基づき、総合臨床効果を Fig. 2 (iii) の基準に従い、著効、有効、無効の3段階に判定した。

また細菌学的効果は、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。この場合投薬前に認められた菌種が投薬後認められなくなった場合を消失とし、投薬前に認められたと同じ菌種が投薬後にも認められた場合、その菌数に関係なく存続と判定した。

ii. 治療担当医による臨床効果の判定

UTI 基準による統一判定とは別に、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、無効の4段階に判定した。

6. MIC の測定

検討期間中に分離された尿中細菌は、すべて岐阜大学泌尿器科において開鍵前に ABPC 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 倍希釈菌液接種の2系列について行った。また薬剤濃度は 0.2 μg/ml から 100 μg/ml にいたる11段階とした。

7. 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うこととした。すなわち初診日以後来院しなかった症例を除き、他はすべて検討の対象とした。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。

8. 有用性の判定

臨床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、治療担当医が薬剤の有用性を、非常に満足、満足、まずまず、不満、使用にたえない、の5段階に判定した。

9. 開鍵

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い、完全に検討条件をみたした症例については、あらかじめ定めた基準に従い、効果判定委員会が臨床効果の判定を行った。また副作用についても薬剤によるものか否かを検討した。

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てあることを確認した上で、検討機関の代表者全員が参加し、コントローラー立合いのもとにキーコードを開いた。なお途中開鍵例は1例もなかった。

10. 統計的解析

検討症例の集計、解析にはコントローラーがこれにあたり、成績の推計学的解析はノンパラメトリック法を、具体的には Yates の補正を行った χ^2 検定法あるいは Mann-Whitney の U テストを用いて行った。この場合危険率は両側危険率を採用し、5% を有意水準とした。ただし Fisher の直接確率計算法を要するものは片側とした。

成 績

1. 供用薬剤の試験成績

Table 1 Quantities test

Drug	Before		After	
	n	Result (mg/tab)	n	Result (mg/tab)
BAPC 250mg/tab	5	243 (97.2%)	5	238 (95.2%)
BAPC 125mg/tab	5	123 (98.4%)	5	120 (96.0%)
ABPC 250mg/tab	5	247 (98.8%)	5	238 (95.2%)

n: No. of tablet tested

Table 2 Disintegration test

Drug	Before		After	
	n	Result (min.)	n	Result (min.)
BAPC 250mg/tab	6	20	6	20
BAPC 125mg/tab	6	20	6	19
ABPC 250mg/tab	6	9	6	8

n: No. of tablet tested

Table 3 Cases subject to analysis

Total No. of cases	BAPC 1g	136			No. of cases evaluated on clinical response	BAPC 1g	98
	BAPC 0.5g	139				BAPC 0.5g	93
	ABPC 1g	139				ABPC 1g	99
		414					290
					No. of cases excluded and drop out	BAPC 1g	38
						BAPC 0.5g	46
						ABPC 1g	40
							124
					No. of cases evaluated on side effect	BAPC 1g	131
						BAPC 0.5g	129
						ABPC 1g	131
							391

(Statistical analysis)

Exclusion and drop out

BAPC 1g

$\chi^2_0=0.6344$ N.S.	BAPC 0.5g	
$\chi^2_0=0.0003$ N.S.	$\chi^2_0=0.4209$ N.S.	ABPC 1g

(Statistical analysis)

Exclusion and drop out

BAPC 1g

$\chi^2=0.6344$ N.S.	BAPC 0.5g
$\chi^2=0.0003$ N.S.	$\chi^2=0.4209$ N.S. ABPC 1g

まず3剤の非識別性に関しては、色沢、形状、大きさ、臭気、硬度の5項目について、官能試験を行った結果、いずれの項目に関しても3剤は互いに弁別し得ないと判断された。

つぎに含量試験に関しては、Table 1のように検討開始前後の薬剤いずれについても規定の範囲内にあり、基準に合致したものであることが確認された。

また崩壊度試験についても Table 2 のように、いずれも規定の30分以内にあり、基準に合致したものであることが確認された。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例は Table 3 に示すように BAPC 1g 投与群 136 例、BAPC 0.5g 投与群 139 例、

ABPC 1g 投与群 139 例の合計 414 例であった。

このうち除外および脱落例が 124 例あり、このため臨床効果の検討を行い得た症例は、BAPC 1g 投与群 98 例、BAPC 0.5g 投与群 93 例、ABPC 1g 投与群 99 例の合計 290 例であった。

除外および脱落の理由としては Table 4 に示すように初診以後来院しなかった症例、所定の受診日に来院しなかった症例、年齢が 60 才以上の症例、投薬前の菌数が 10^4 コ/ml 未満の症例などが多かったが、除外および脱落率に関しては 3 群間に有意差を認めなかった。

3. 背景因子

完全に検討条件をみたした BAPC 1g 投与群 98 例、BAPC 0.5g 投与群 93 例、ABPC 1g 投与群 99 例の合計

Table 4 Excluded and drop out cases

Criteria	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Did not come to hospital after first visit	5	10	7
No consultation on the appointed day	4	6	2
Examination not carried out as required		1	
Did not take medicine as planned		1	
Discontinuation due to side effects	1	1	
Treated twice		1	
Younger than 15 or older than 60	7	7	8
Bacteriuria $<10^4$ cells/ml	15	13	14
Pyuria <10 cells/HPF	1	3	2
No pain on urination	5	2	6
Other than acute simple cystitis		1	1
Total	38	46	40

Table 5 Body weight distribution

B. W. (kg)	~40	~45	~50	~55	~60	61~	Total
BAPC 1g	5	18	42	14	13	6	98
BAPC 0.5g	4	21	32	22	10	4	93
ABPC 1g	5	24	27	23	14	6	99

(Statistical analysis)

BAPC 1g

U=0.0708 N.S.

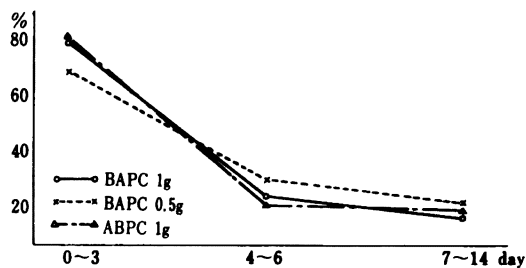
BAPC 0.5g

U=0.2801 N.S.

U=0.3949 N.S.

ABPC 1g

Fig. 4 No. of days from onset of symptom to consultation



(Statistical analysis)

BAPC 1g

U=1.2914 N.S.

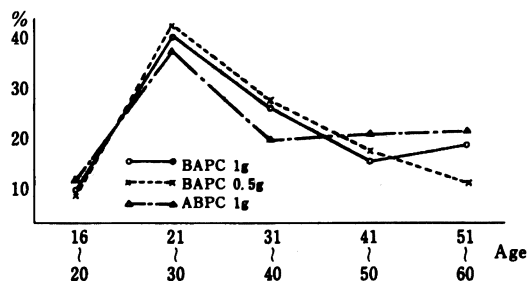
BAPC 0.5g

U=0.0862 N.S.

U=1.3389 N.S.

ABPC 1g

Fig. 3 Age distribution



(Statistical analysis)

BAPC 1g

U=0.4324 N.S.

BAPC 0.5g

U=0.5290 N.S.

U=1.0185 N.S.

ABPC 1g

290 例について、背景因子の検討を行った。

まず年齢分布は Fig. 3 に示すように、各群とも20才代にピークを認め、その分布は3群間で有意差を認めない。また体重については、5kg毎に6群に分けて検討したが、Table 5 のように差は認められなかった。

つぎに発症から投薬開始までの期間は、Fig. 4 のように各群とも3日以内のものが最も多く、3群間に差は認められない。

自覚症状については、排尿痛はすべての症例で認められているため、排尿痛以外の症状についてその発現率を3群間で比較したが、Table 6 のように、各群とも頻尿の発現頻度が最も高く、ついで排尿後不快感、下腹部不快感の順となっている。いずれの症状も、その発現率に

Table 6 Frequency of each symptom (): %

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g	Statistical analysis
Number of case	98	93	99	
Pollakisuria	88 (89.8)	82 (88.2)	83 (83.8)	$\chi^2=1.6764$ ($\phi=2$) N.S.
Discomfort after urination	78 (79.6)	76 (81.7)	82 (82.8)	$\chi^2=0.3481$ ($\phi=2$) N.S.
Lower abdominal pain	24 (24.5)	17 (18.3)	25 (25.3)	$\chi^2=1.5785$ ($\phi=2$) N.S.
Lower abdominal discomfort	43 (43.9)	39 (41.9)	42 (42.4)	$\chi^2=0.0800$ ($\phi=2$) N.S.
Terminal hematuria	34 (34.7)	30 (32.3)	40 (40.4)	$\chi^2=1.4712$ ($\phi=2$) N.S.

Table 7 Degree of pyuria (): %

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
≡	20 (20.4)	19 (20.4)	18 (18.2)
+	39 (39.8)	39 (41.9)	36 (36.4)
+	39 (39.8)	35 (37.6)	45 (45.5)
Total	98	93	99

(Statistical analysis)

BAPC 1g

U=0.2224 N.S.

BAPC 0.5g

U=0.7644 N.S.

U=0.9833 N.S.

ABPC 1g

Table 8 Type of infection (): %

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Single infection	95	89	94
Mixed infection	3	4	5
Total	98	93	99

(Statistical analysis)

BAPC 1g

Pb=0.4532 N.S.

BAPC 0.5g

Pb=0.3483 N.S.

Pb=0.5125 N.S.

ABPC 1g

Table 9 Distribution of causative organisms

	Organism	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
GNB	<i>E. coli</i>	82	76	78
	<i>Klebsiella</i>	2	4	4
	<i>Proteus</i>	2	2	5
	Others	2	2	2
	Total	88	84	89
GPC	<i>S. aureus</i>	0	2	3
	<i>S. epidermidis</i>	11	6	12
	<i>S. faecalis</i>	1	2	0
	Others	2	3	0
	Total	14	13	15

(Statistical analysis)

GNB or GPC

BAPC 1g

 $\chi^2=0.0197$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0032$ N.S. $\chi^2=0.00003$ N.S.

ABPC 1g

E. coli

BAPC 1g

 $\chi^2=0.0326$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.5803$ N.S. $\chi^2=0.1552$ N.S.

ABPC 1g

S. epidermidis

BAPC 1g

 $\chi^2=0.8215$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0024$ N.S. $\chi^2=1.1683$ N.S.

ABPC 1g

関して有意差は認められていない。

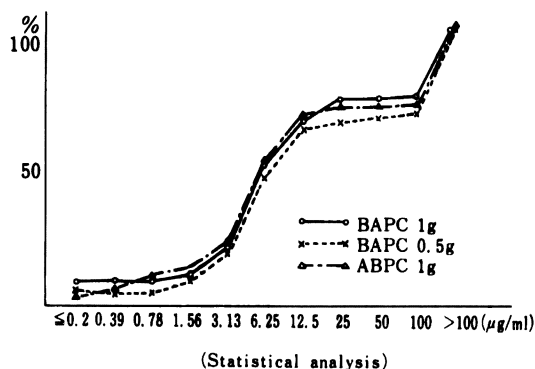
膿尿の程度は UTI 基準に従い、(≡), (+), (+)の3段階に分類したが、Table 7 のように BAPC 0.5g 投与群における(≡), ABPC 1g における(+)の頻度が若干高いようではあるが、推計学的には全く差を認めていない。

また混合感染例は Table 8 のように各群とも非常に少なく、混合感染率に関して3群間に差は認められな

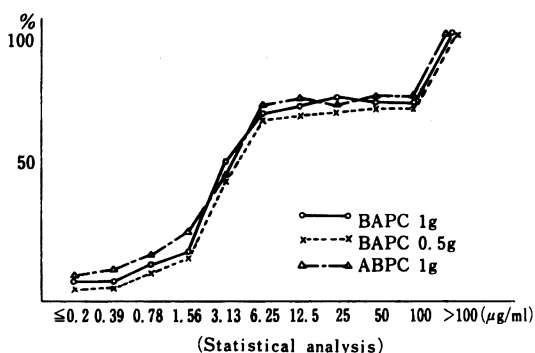
い。原因菌分布についても、Table 9 のように各群とも *E. coli* が最も多く、ついで *S. epidermidis* となっているが、それぞれの分離頻度に関して差は認められず、またグラム陰性桿菌 (GNB) の占める比率についても差は認められていない。

MIC の測定は BAPC 1g 投与群98例、102株中の93株

Fig. 5 Sensitivity distribution of causative organisms (undiluted)



BAPC 1g		BAPC 0.5g	ABPC 1g
U=0.1044 N.S.			
U=0.2406 N.S.	U=0.8677 N.S.		

Fig. 6 Sensitivity distribution of causative organisms ($\times 100$ diluted)

BAPC 1g		BAPC 0.5g	ABPC 1g
U=0.5932 N.S.			
U=0.2865 N.S.	U=0.8576 N.S.		

(91.2%), BAPC 0.5g 投与群93例, 97株中88株(90.7%), ABPC 1g 投与群, 99例104株中の97株(93.3%)について行われた。原液接種時の成績は Fig. 5 に示したが, 各群とも MIC のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ にあり, その分布は3群間に偏りを認めない。また100倍希釈菌液接種時の成績は Fig. 6 に示したが, この場合のピークは3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ にあり同様にその分布に偏りを認めなかった。

以上のように BAPC 1g 投与群, BAPC 0.5g 投与群, ABPC 1g 投与群の3群間において, 各種の背景因子について検討したが, いずれの項目についても3群間に有

意差は認められず, 3群はほぼ均質な集団であり, 十分比較可能と考えられた。

4. 臨床効果

完全に検討条件をみたした BAPC 1g 投与群の98例, BAPC 0.5g 投与群の93例, ABPC 1g 投与群の99例について, UTI 基準に従って判定した総合臨床効果, 自覚症状に対する効果, 膿尿に対する効果, 細菌尿に対する効果, 細菌学的効果および治療担当医による臨床効果などについて比較検討が行われた。

Table 10 Overall clinical efficacy

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Excellent	69	49	54
Good	20	34	36
Poor	9	10	9
Total	98	93	99
Ratio of excellent	70.4%	52.7%	54.5%
Ratio of excellent plus good	90.8%	89.2%	90.9%

(Statistical analysis)

Ratio of excellent

BAPC 1g		BAPC 0.5g	ABPC 1g
$\chi^2_0=5.6172^*$ ($P_0<0.05$)			
$\chi^2_0=4.6290^*$ ($P_0<0.05$)	$\chi^2_0=0.0127$ N.S.		

Ratio of excellent plus good

BAPC 1g		BAPC 0.5g	ABPC 1g
$\chi^2_0=0.0144$ N.S.			
$\chi^2_0=0.0504$ N.S.	$\chi^2_0=0.0206$ N.S.		

i. 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 10 に示すように, まず著効率では BAPC 1g 投与群70.4%, BAPC 0.5g 投与群52.7%, ABPC 1g 投与群54.5%で, BAPC 1g 投与群の著効率が他の2群に比し有意に高く, BAPC 0.5g 投与群と ABPC 1g 投与群の間では有意差を認めなかった。

つぎに著効を含めた有効率では, BAPC 1g 投与群90.8%, BAPC 0.5g 投与群89.2%, ABPC 1g 投与群90.9%となり, 3群間に有意差は認められなかった。

なお参考のため総合臨床効果判定の基礎となった個別指標の推移の組合せを, 薬剤毎に一括して Table 11 の(i)~(iii)に示した。

UTI 基準では症状が消失し, 細菌尿が陰性化し, かつ膿尿が正常化した場合を著効と判定しているが, 膿尿の

Table 11 Results for clinical evaluation of Bacampicillin on acute simple cystitis

(i) BAPC 1g

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	69	3	1	6	4	2	1			86/98 (87.8%)
	Suppressed	2					1				3/98 (3.1%)
	Unchanged	1		3		2	2	1		1	9/98 (9.2%)
Efficacy on symptom		79/98 (80.6%)			17/98 (17.3%)			2/98 (2.0%)			Overall clinical efficacy
Efficacy on pyuria		79/98 (80.6%)			9/98 (9.2%)			10/98 (10.2%)			
											89/98 (90.8%)

(ii) BAPC 0.5g

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	49	8	6	4	1	4				71/93 (77.4%)
	Suppressed	1	2		1		1				5/93 (5.4%)
	Unchanged	6	1	2		1	3			3	16/93 (17.2%)
Efficacy on symptom		75/93 (80.6%)			15/93 (16.1%)			3/93 (3.2%)			Overall clinical efficacy
Efficacy on pyuria		61/93 (65.6%)			13/93 (14.0%)			19/93 (20.4%)			
											83/93 (89.2%)

(iii) ABPC 1g

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	54	9	6	6		1	1	1		78/99 (78.8%)
	Suppressed	5			2		1			1	9/99 (9.1%)
	Unchanged	3	2	1			2		1	3	12/99 (12.1%)
Efficacy on symptom		80/99 (80.8%)			12/99 (12.1%)			7/99 (7.1%)			Overall clinical efficacy 90/99 (90.9%)
Efficacy on pyuria		71/99 (71.7%)			13/99 (13.1%)			15/99 (15.2%)			

正常化率は投薬前の膿尿の程度により若干異なることから、著効率も投薬前の膿尿の程度により影響されることがある。

そこで投薬前の膿尿の程度と著効率との関係を検討してみたところ、Table 12 のように各群とも膿尿(++)における著効率が膿尿(+)または(+)における著効率より明らかに低い傾向を認めている。しかし、膿尿の程

度毎の著効率を各群間で比較した場合には、いずれも有意差は認められなかった。また著効率が低い傾向のみられた膿尿(++)の症例分布も3群間に偏りを認めていない(Table 7)。

総合臨床効果と MIC との関係については、Table 13に示した。この場合、混合感染例ではいずれが主たる原因菌であるかの判定が困難であることから、単独感染

例に限って検討し、また MIC は原液接種時の MIC とした。

MIC $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を感性、 $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ を中等度感性、 $>100 \mu\text{g/ml}$ を耐性として、まず着効率との関係を見ると、Fig. 7 のように BAPC 1g 投与群では感性群と中等度感性群の着効率は全く同等で、耐性群の着効率のみが低下しているものの、感性または中等度感性群

との間に有意差はない。これに対し BAPC 0.5g 投与群と ABPC 1g 投与群では、感性群における着効率が最も高く、中等度感性群、耐性群と着効率は次第に低下する傾向を示し、とくに耐性群における着効率はいずれも感性群に比し、有意に低くなっている。

また感性群における着効率は各薬剤群間で差はなく、ほぼ同等であるが、中等度感性群および耐性群では、BAPC 1g 投与群の着効率（中等度感性群21例中16例著効、76.2%、耐性群 20 例中 10 例著効、50.0%）にくらべ、BAPC 0.5g 投与群の着効率（中等度感性群21例中12例著効、57.1%、耐性群 22 例中 4 例著効、18.2%）および ABPC 1g 投与群の着効率（中等度感性群20例中11

Table 12 Relation between degree of pyuria and ratio of excellent () : %

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
#	9/20 (45.0)	6/19 (31.6)	3/18 (16.7)
+	31/39 (79.5)	24/39 (61.5)	23/36 (63.9)
+	29/39 (74.4)	19/35 (54.3)	28/45 (62.2)
Total	69/98 (70.4)	49/93 (52.7)	54/99 (54.5)

(Statistical analysis)
(#)

BAPC 1g		
$\chi^2_0=0.2829$ N.S.	BAPC 0.5g	
$\chi^2_0=2.3307$ N.S.	$\chi^2_0=0.4535$ N.S.	ABPC 1g

(+)

BAPC 1g		
$\chi^2_0=2.2198$ N.S.	BAPC 0.5g	
$\chi^2_0=1.5518$ N.S.	$\chi^2_0=0.0008$ N.S.	ABPC 1g

(+)

BAPC 1g		
$\chi^2_0=2.4400$ N.S.	BAPC 0.5g	
$\chi^2_0=0.9094$ N.S.	$\chi^2_0=0.2366$ N.S.	ABPC 1g

Fig. 7 Rate of "excellent" in relation to sensitivity

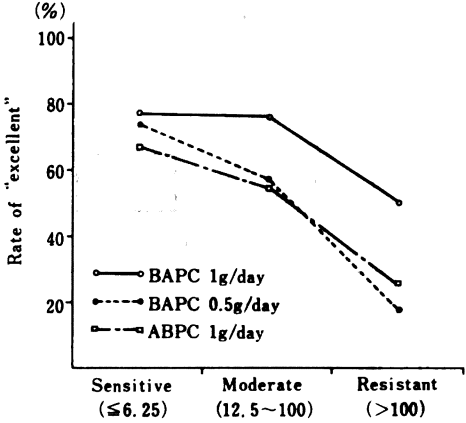
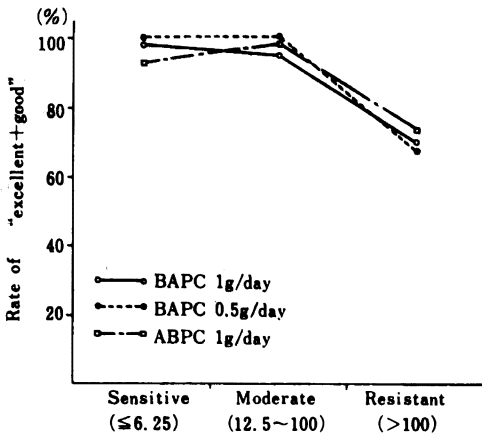


Table 13 Relation between MIC and overall clinical efficacy

Drug	MIC Efficacy	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
B A P C 1 g	Excellent	7			2	7	20	11	5			10	62
	Good				1	2	7	2	2			4	18
	Poor						1	1				6	8
	Total	7			3	9	28	14	7			20	88
B A P C 0.5 g	Excellent	4			1	6	18	9	1	1	1	4	45
	Good	1			1	2	6	8	1			11	30
	Poor											7	7
	Total	5			2	8	24	17	2	1	1	22	82
A B P C 1 g	Excellent	3	1	1	4	4	17	8	3			6	47
	Good	1				3	8	7	2			11	32
	Poor			1		2						6	9
	Total	4	1	2	4	9	25	15	5			23	88

Fig. 8 Rate of "excellent+good" in relation to sensitivity



例著効, 55.0%, 耐性群23例中6例著効, 26.1%) がかなり低くなっている (Table 13)。

Table 14 Effects on pain on urination

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Resolved	79	75	80
Improved	17	15	12
Persisted	2	3	7
Total	98	93	99
Ratio of resolved	80.6%	80.6%	80.8%
Ratio of resolved plus improved	98.0%	96.8%	92.9%

(Statistical analysis)

Ratio of resolved

BAPC 1g

 $\chi^2=0.0314$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0212$ N.S. $\chi^2=0.0238$ N.S.

ABPC 1g

Ratio of resolved plus improved

BAPC 1g

 $P_0=0.4602$ N.S.

BAPC 0.5g

 $P_0=0.0826$ N.S. $P_0=0.1820$ N.S.

ABPC 1g

著効+有効率と感受性との関係は Fig. 8 のように、3薬剤群とも感性群と中等度感性群の著効+有効率は同等であり、耐性群においてのみ若干低下する傾向を示しているが、各薬剤群間の比較では、差は全くみられない。

ii. 自覚症状に対する効果

まず自覚症状としての排尿痛に対する効果をみると Table 14 のように、消失率に関しては BAPC 1g 投与群80.6%, BAPC 0.5g 投与群80.6%, ABPC 1g 投

Table 15 Disappearance of subjective symptoms (): %

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Pollakisuria	68/88 (77.3)	68/82 (83.0)	65/83 (78.3)
Discomfort after urination	60/78 (76.9)	60/76 (79.0)	61/82 (74.4)
Lower abdominal pain	16/24 (66.7)	14/17 (82.4)	23/25 (92.0)
Lower abdominal discomfort	34/43 (79.1)	30/39 (76.9)	33/42 (78.6)
Terminal hematuria	33/34 (97.1)	28/30 (93.3)	39/40 (97.5)

(Statistical analysis)

Pollakisuria

BAPC 1g

 $\chi^2=0.5315$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0004$ N.S. $\chi^2=0.3052$ N.S.

ABPC 1g

Discomfort after urination

BAPC 1g

 $\chi^2=0.0117$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0356$ N.S. $\chi^2=0.2379$ N.S.

ABPC 1g

Lower abdominal pain

BAPC 1g

 $P_0=0.2191$ N.S.

BAPC 0.5g

 $P_0=0.0301$ * $P_0=0.3115$ N.S.

ABPC 1g

Lower abdominal discomfort

BAPC 1g

 $\chi^2=0.0010$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0437$ N.S. $\chi^2=0.0079$ N.S.

ABPC 1g

Terminal hematuria

BAPC 1g

 $P_0=0.4464$ N.S.

BAPC 0.5g

 $P_0=0.7027$ N.S. $P_0=0.3856$ N.S.

ABPC 1g

与群80.8%となり、各群間に全く差を認められない。また消失を含めた軽快率でも、BAPC 1g 投与群98.0%, BAPC 0.5g 投与群96.8%, ABPC 1g 投与群92.9%となり有意差を認めない。

排尿痛以外の自覚症状は、その種類により若干発現率が異なるが、症状発現症例における各症状の消失率は Table 15 の如く、ABPC 1g 投与群における下腹部痛の消失率が BAPC 1g 投与群より有意に高い以外はいずれの症状に関しても有意差は認められなかった。

iii. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 16 のように、まず正常化率では BAPC 1g 投与群80.6%, BAPC 0.5g 投与群65.6%, ABPC 1g 投与群71.7%であり、BAPC 1g 投

Table 16 Effects on pyuria

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Cleared	79	61	71
Decreased	9	13	13
Unchanged	10	19	15
Total	98	93	99
Ratio of cleared	80.6%	65.6%	71.7%
Ratio of cleared plus decreased	89.8%	79.6%	84.8%

(Statistical analysis)

Ratio of cleared

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 4.7601^* \\ (P_0 < 0.05)$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 1.6833 \text{ N.S.} \quad \chi^2_0 = 0.5766 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

Ratio of cleared plus decreased

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 3.1213 \text{ N.S.}$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 0.6872 \text{ N.S.} \quad \chi^2_0 = 0.5904 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

Table 17 Relation between degree of pyuria and ratio of cleared

(): %

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
≡	12/20 (60.0)	9/19 (47.4)	4/18 (22.2)
+	33/39 (84.6)	28/39 (71.8)	32/36 (88.9)
+	34/39 (87.2)	24/35 (68.6)	35/45 (77.8)
Total	79/98 (80.6)	61/93 (65.6)	71/99 (71.7)

(Statistical analysis)

(≡)

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 0.2205 \text{ N.S.}$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 4.1049^* \\ (P < 0.05) \quad \chi^2_0 = 1.5798 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

(+)

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 1.2034 \text{ N.S.}$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 0.0416 \text{ N.S.} \quad \chi^2_0 = 2.4338 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

(+)

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 2.7508 \text{ N.S.}$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 0.6996 \text{ N.S.} \quad \chi^2_0 = 0.4519 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

与群と BAPC 0.5g 投与群の間に有意差が認められた。しかし、正常化を含めた改善率についてみると、BAPC 1g 投与群89.8%、BAPC 0.5g 投与群79.6%、ABPC 1g 投与群84.8%となり、3群間に有意差は認められな

い。

つぎに投薬前の膿尿の程度と膿尿に対する効果との関係を見ると、Table 17 のように各群とも膿尿 (≡) における正常化率は、膿尿 (+), (+) における正常化率より明らかに低い傾向を認めているが、正常化率を含めた改善率ではこのような傾向は認められていない。膿尿の程度毎に正常化率を3群間で比較すると、膿尿 (≡) において BAPC 1g 投与群の正常化率が ABPC 1g 投与

Table 18 Effects on bacteriuria

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Eliminated	86	72	78
Suppressed	3	5	9
Unchanged	9	16	12
Total	98	93	99
Ratio of eliminated	87.8%	77.4%	78.8%
Ratio of eliminated plus suppressed	90.8%	82.8%	87.9%

(Statistical analysis)

Ratio of eliminated

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 2.8800 \text{ N.S.}$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 2.2331 \text{ N.S.} \quad \chi^2_0 = 0.0029 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

Ratio of eliminated plus suppressed

BAPC 1g

$$\chi^2_0 = 2.0394 \text{ N.S.}$$

BAPC 0.5g

$$\chi^2_0 = 0.1910 \text{ N.S.} \quad \chi^2_0 = 0.6284 \text{ N.S.} \quad \text{ABPC 1g}$$

群にくらべ有意に高くなっている。しかし膿尿 (+), (+) では3群間に有意差は認められず、また正常化を含めた改善率に関しても、各膿尿の程度毎に3群間で有意の差は認められなかった。

iv. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 18 に示すように、陰性化率では BAPC 1g 投与群87.8%、BAPC 0.5g 投与群77.4%、ABPC 1g 投与群78.8%であり、また陰性化を含めた減少率では BAPC 1g 投与群90.8%、BAPC 0.5g 投与群82.8%、ABPC 1g 投与群87.9%となり、いずれも BAPC 1g 投与群が若干高いようであるが、推計学的には3群間に有意差は認められなかった。

v. 細菌学的効果

混合感染例を含め分離菌株毎に細菌学的効果を消失または存続のいずれかに判定し、これを尿中細菌の消失率として Table 19 に示した。まず全体としての細菌消失率をみると、BAPC 1g 投与群では86.3%、BAPC 0.5g

Table 19 Ratio of eliminated by causative organism () : %

		BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
GNB	<i>E. coli</i>	72/82 (87.8)	59/76 (77.6)	58/78 (74.4)
	<i>Klebsiella</i>	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)	3/4 (75.0)
	<i>Proteus</i>	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)	3/5 (60.0)
	Others	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)
	Total	76/88 (86.4)	64/84 (76.2)	65/89 (73.0)
GPC	<i>S. aureus</i>		2/2 (100.0)	3/3 (100.0)
	<i>S. epidermidis</i>	10/11 (90.9)	4/6 (66.7)	10/12 (83.3)
	<i>S. faecalis</i>	1/1 (100.0)	0/2 (0.0)	
	Others	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	
	Total	12/14 (85.7)	8/13 (61.5)	13/15 (86.7)
Grand total		88/102 (86.3)	72/97 (74.2)	78/104 (75.0)

(Statistical analysis)

Overall			<i>E. coli</i>		
BAPC 1g			BAPC 1g		
$\chi^2_0=3.8472^*$ ($P_0<0.05$)			$\chi^2_0=2.2079$ N.S.	BAPC 0.5g	
	BAPC 0.5g		$\chi^2_0=3.9024^*$ ($P_0<0.05$)		ABPC 1g
$\chi^2_0=3.4939$ N.S.	$\chi^2_0=0.0013$ N.S.	ABPC 1g	$\chi^2_0=0.0821$ N.S.		
GNB			<i>S. epidermidis</i>		
BAPC 1g			BAPC 1g		
$\chi^2_0=2.3037$ N.S.			$P_0=0.2720$ N.S.	BAPC 0.5g	
	BAPC 0.5g		$P_0=0.5341$ N.S.	$P_0=0.4068$ N.S.	ABPC 1g
$\chi^2_0=4.0648^*$ ($P_0<0.05$)	$\chi^2_0=0.0911$ N.S.	ABPC 1g			
GPC					
BAPC 1g					
$P_0=0.1346$ N.S.					
	BAPC 0.5g				
$P_0=0.7196$ N.S.	$P_0=0.1576$ N.S.	ABPC 1g			

投与群では74.2%, ABPC 1g 投与群では75.0%となり, BAPC 1g 投与群と 0.5g 投与群の間に有意差を認め, また BAPC 1g 投与群の消失率は ABPC 1g 投与群にくらべ高い傾向が認められたが, BAPC 0.5g 投与群と ABPC 1g 投与群の間には全く差を認めなかった。

つぎに菌種別に分離頻度の高かった *E. coli* と *S. epidermidis* についてその消失率をみると, BAPC 1g 投与群における *E. coli* の消失率が ABPC 1g 投与群のそれより有意に高かったが, *S. epidermidis* の消失率は3群間に差を認めなかった。また GNB 全体の消失率では同様に BAPC 1g 投与群の消失率が ABPC 1g 投与群のそれより有意に高かったが, GPC 全体の消失率では3群間に有意差は認められなかった。

投薬前には認められなかった細菌が, 投薬後あらたに認められた場合, これを投薬後出現細菌として集計したが, この投薬後出現細菌の頻度は Table 20 のように,

Table 20 No. of strains appeared after treatment

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
<i>E. coli</i>			3
<i>Klebsiella</i>	3	2	2
<i>Proteus</i>		1	
<i>Pseudomonas</i>	1		
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
Total	5/98 (5.1%)	4/93 (4.3%)	5/99 (5.1%)

(Statistical analysis)

BAPC 1g			
$P_0=0.5329$ N.S.		BAPC 0.5g	
$P_0=0.6326$ N.S.	$P_0=0.5392$ N.S.		ABPC 1g

Table 21 Efficacy rating by physician

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Excellent	64	48	57
Good	24	26	28
Fair	5	13	5
Poor	5	6	9
Total	98	93	99
Ratio of excellent	65.3%	51.6%	57.6%
Ratio of excellent plus good	89.8%	79.6%	85.9%

(Statistical analysis)

Ratio of excellent

BAPC 1g

 $\chi^2=3.1460$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.9372$ N.S. $\chi^2=0.4684$ N.S.

ABPC 1g

Ratio of excellent plus good

BAPC 1g

 $\chi^2=1.1150$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.3930$ N.S. $\chi^2=0.9271$ N.S.

ABPC 1g

BAPC 1g 投与群 5.1%, BAPC 0.5g 投与群 4.3%, ABPC 1g 投与群 5.1% であり, その頻度に関して 3 群間に有意差は認められなかった。また投薬後出現細菌の菌種としては, 各群ともに *Klebsiella* が多い傾向を認めたが, 3 群間に差は認められていない。

vi. 治療担当医の判定による臨床効果

治療担当医が独自の基準により判定した臨床効果を 3 群間で比較すると, Table 21 のように著効率は BAPC 1g 投与群 65.3%, BAPC 0.5g 投与群 51.6%, ABPC 1g 投与群 57.6% であり, また著効を含めた有効率は BAPC 1g 投与群 89.8%, BAPC 0.5g 投与群 79.6%, ABPC 1g 投与群 85.9% となり, 著効率, 有効率ともに 3 群間に有意差を認めなかった。

Table 22 Correlation between overall clinical response and efficacy rating by physician

Efficacy rating by physician	Overall clinical efficacy			Total
	Excellent	Good	Poor	
Excellent	146	23		169
Good	26	51	1	78
Fair		15	8	23
Poor		1	19	20
Total	172	90	28	290

C=0.5896

Table 23 Usefulness

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
Sufficiently satisfactory	56	42	54
Satisfactory	31	28	28
Common	4	11	9
Unsatisfactory	7	12	8
Useless	0	0	0
Total	98	93	99
Ratio of sufficiently satisfactory	57.1%	45.2%	54.5%
Ratio of sufficiently satisfactory plus satisfactory	88.8%	75.3%	82.8%

(Statistical analysis)

Ratio of sufficiently satisfactory

BAPC 1g

 $\chi^2=2.2833$ N.S.

BAPC 0.5g

 $\chi^2=0.0499$ N.S. $\chi^2=1.3346$ N.S.

ABPC 1g

Ratio of sufficiently satisfactory plus satisfactory

BAPC 1g

 $\chi^2=5.0619^*$

BAPC 0.5g

(P<0.05)

 $\chi^2=1.2347$ N.S.

ABPC 1g

UTI 基準により判定した総合臨床効果と, 治療担当医が判定した臨床効果との関係を見ると, Table 22 のように両者はよく一致しており, C=0.5896 で両判定の間に有意の相関が認められている。

5. 有用性

完全に検討条件をみたし, 臨床効果の判定を行った BAPC 1g 投与群の 98 例, BAPC 0.5g 投与群の 93 例, ABPC 1g 投与群の 99 例について, 治療担当医の判定による有用性の検討を行った。

その成績は Table 23 に示すように, 非常に満足症

例が占める頻度では BAPC 1g 投与群 57.1%, BAPC 0.5g 投与群 45.2%, ABPC 1g 投与群 54.5% と 3 群間に有意差を認めないが, 非常に満足と, 満足とを加えると, BAPC 1g 投与群 88.8%, BAPC 0.5g 投与群 75.3%, ABPC 1g 投与群 82.8% となり, BAPC 1g 投与群の成績が 0.5g 投与群に比し有意に高くなっている。

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 BAPC 1g 投与群 131 例, BAPC 0.5g

投与群 129 例, ABPC 1g 投与群 131 例の合計 391 例となった。このうち副作用の発現は Table 24 のように BAPC 1g 投与群に 5 例(3.8%), BAPC 0.5g 投与群に 1 例(0.8%)認められたが、ABPC 1g 投与群には 1 例も認められず副作用の発現率に関して BAPC 1g 投与群と ABPC 1g 投与群の間に有意差が認められた。

副作用の内訳は Table 25 に示すように、副作用発現 6 例中 4 例までが消化器障害であったが、これらの症例はいずれも投与を中止するには至っていない。消化器以外の副作用としては BAPC 1g 投与群の 1 例に発疹を、また BAPC 0.5g 投与群の 1 例に下肢のしびれ感を認めているが、この 2 例はいずれも副作用発現時点で投薬を中止している。しかし投薬中止後はいずれも自然に軽快している。

考 察

1. 臨床効果について

今回われわれの成績では BAPC 1日 1g、3 日間の投与により有効率(著効+有効) 90.8%, BAPC 1日 0.5g、3 日間の投与では有効率(著効+有効) 89.2%の成績を得た。これを対照群である ABPC 1日 1g、3 日間投与の成績、有効率(著効+有効) 90.9%と比較した場合、3 群間に有意差は認められなかった。すなわちこれら 3

群の治療方法の間には、実地診療上治療効果に大差がないことが示された。しかし薬効評価という面で、さらに詳細に検討するために、著効率で検討してみると、BAPC 1g 投与群の著効率(70.4%)が他に比べて有意に高く、また BAPC 0.5g 投与群の著効率(52.7%)と ABPC 1g 投与群の著効率(54.4%)との間には有意差を認めなかった。このことは BAPC の吸収が ABPC に比し良好であり、同量の内服により ABPC の 2 倍以上の血中濃度が得られ、これにともない尿中濃度も高いこと、また半量の内服によって ABPC とほぼ同等の血中濃度が得られることなどの本剤の吸収、排泄面における特長がよく臨床効果の面に反映したものと考えられる。

今回の成績を最近急性単純性膀胱炎を対象として二重盲検法により、その臨床効果が検討された薬剤の中から、BAPC に類似の薬剤を選んで比較してみると、熊沢ら⁴⁾の Talampicillin (以下、TAPC と略す)と ABPC の比較試験では TAPC 1日 1g、3 日間の投与で著効率 65.6%, 著効+有効率 91.8%, TAPC 1日 0.5g、3 日間の投与で著効率 51.7%, 著効+有効率 83.3%, ABPC 1日 1g、3 日間の投与で著効率 61.1%, 著効+有効率 83.3%と報告されており、TAPC 内服後の吸収、排泄態度が BAPC と類似していること、投与量、投与期間が同一であることなどもあつてか、若干の背景因子の相違、効果判定法の相違があるにもかかわらず、われわれの成績ときわめて類似した成績が得られている。

また投与量が若干異つてはいるが、古沢ら⁵⁾の Amoxycillin (以下、AMPC と略す)と ABPC の比較試験における 3 日間投与の成績では、AMPC 1日 750mg 投与群の著効率 59.7%, 著効+有効率 90.3%, ABPC 1日 1.5g 投与群における著効率 56.2%, 著効+有効率 84.9%と報告されており、AMPC 750mg 投与群の著効率は、今回われわれの得た BAPC 1g 投与群の著効率よりは低く、BAPC 0.5g 投与群の著効率よりは若干高く、その中間の成績を示し、著効+有効率ではほとんど同等となっている。

Table 24 Side effect (1)

	BAPC 1g	BAPC 0.5g	ABPC 1g
No. of cases evaluated on side effect	131	129	131
No. of cases with side effect	5	1	0
Ratio of appearance	3.8%	0.8%	0%

(Statistical analysis)

BAPC 1g

$P_0=0.1052$ N.S.

BAPC 0.5g

$P_0=0.0286^*$

$P_0=0.4872$ N.S.

ABPC 1g

Table 25 Side effect (2)

	Age	Sex	Kind of side effect	Onset day	Treatment
BAPC 1g	20	F	Abdominal discomfort	1	Continue
	35	F	"	1	"
	31	F	Nausea, Vomiting	2	"
	46	F	Rash	1	Discontinue
	21	F	Stomachache	?	Continue
BAPC 0.5g	23	F	Numbness of limbs	1	Discontinue

これらのことから急性単純性膀胱炎に対する BAPC の効果は、同量の ABPC より高く、ABPC の半量で同等の効果が得られるものと考えられる。また TAPC や AMPC などの類似薬の同量とほぼ同等の効果をあげ得るといえる。

今回の検討では BAPC 1g 投与群における著効率が、他の2群に比し有意に高かったが、UTI 基準では細菌尿の陰性化、膿尿の正常化、症状の消失の3者が揃ったものを著効としており、このうち膿尿の正常化は投薬前の膿尿の程度に影響されることが多く、このため著効率も投薬前の膿尿の程度に影響され得る。

今回の検討でも膿尿の正常化率は、投薬前の膿尿の程度によって異なり、各群とも膿尿(++)における正常化率は膿尿(+), (+)における正常化率に比し著明に低くなっているが、背景因子の検討において膿尿(++)の程度は3群間で差を認めず、また膿尿の程度別に著効率をみた場合、有意差とはならないものの、いずれも BAPC 1g 投与群の著効率が最も高いことから、BAPC 1g 投与群における著効率が他の2群より有意に高かったことは、BAPC 1g 投与の薬効が他の2群よりすぐれていることを意味していると考えてよからう。

一般に膿尿に対する効果は、細菌尿に対する効果により影響を受け、細菌尿効果が高いとこれにともない膿尿効果も高くなるのが通例である。したがって他群に比し有意に高い著効率が得られた場合、細菌尿効果においても有意差が認められることが多いが、今回の場合、BAPC 1g 投与群の細菌尿効果は他の2群よりたしかにすぐれているが、有意差を示すには至っていない。そこで細菌尿陰性化例における膿尿の正常化率を3群間で比較してみると、BAPC 1g 投与群では80.2%、BAPC 0.5g 投与群 68.1%、ABPC 1g 投与群 69.2%と、BAPC 1g 投与群の正常化率が最も高くなっている。したがって BAPC 1g 投与群では、細菌尿効果が高いことと、細菌尿陰性化例における膿尿正常化率の高いことの両者があいまって、有意に高い著効率を示したものと考えられる。なお同じ細菌尿陰性化例の中でも、BAPC 1g 投与群の膿尿正常化率が高かったことは、通常細菌尿が陰性化してから膿尿が正常化するまでに、若干の時間的ずれがあることから、BAPC 1g 投与群においては他の2群に比し、投薬後のきわめて早い時期に尿中細菌の陰性化が達せられたものと推察される。

2. 副作用について

今回の検討における副作用の発現率は、BAPC 1g 投与群 3.8%、BAPC 0.5g 投与群 0.8%であり、対照とした ABPC 1g 投与群では1例の副作用も認められな

かった。

このため副作用発現率に関して BAPC 1g 投与群と ABPC 1g 投与群との間に有意差が認められたが、熊沢らの⁴⁾ ABPC 1g、3日間投与における副作用発現率は、5.6%であり、また ABPC の副作用に関する従来の報告から考えても、今回の検討における ABPC 1g 投与群の副作用発現率は異常に低かったと考えられよう。

また BAPC 1g 投与群における副作用発現率 3.8% は、絶対値としてみた場合それ程高いとはいえず、副作用発現5例中4例までが胃腸障害であり、いずれも継続投与可能であったことから、BAPC 1日1g、3日間投与時の副作用はそれ程問題ではないように思われる。

しかし BAPC の1日投与量と副作用発現率との間には関係があり、BAPC の全国集計⁶⁾における自覚的副作用の発現率をみると、1日 500mg 以下では44例中1例(2.3%)のみであるが、750mg では194例中15例(7.7%)、1g では598例中37例(6.2%)、1.5g では67例中6例(9.0%)、2g では33例中3例(9.1%)となっており、750mg 以上全体では892例中61例(6.8%)となり、副作用発現率は500mg 以下と750mg 以上との間で差があるように思われる。今回の成績では、全国集計成績よりかなり低率であったが、これはおそらく投薬期間が3日間と、短かったことが原因であろう。

3. 投与量について

急性単純性膀胱炎に対する BAPC の適正な投与量について考えてみると、たしかに今回の検討では1日1g 投与群の著効率が1日0.5g 投与群にくらべ高いとの結果を得たが、同時にまた副作用の発現率も高い傾向を認めている。

しかし0.5g 投与にくらべれば若干副作用が多いとはいえ、その発現率は3.8%と決して高くはないことから、より高い臨床効果を得るために1日1g 投与とすべきか、それともすこしでも副作用の発現を低率にするため、著効率は低くとも1日0.5g 投与におさえるかが問題となろう。

このことは治療担当医の見解により判断されるべき問題ともいえ、副作用を考慮にいて治療担当医が判定した有用性の結果からみると、BAPC 1g 投与群の有用性が0.5g 投与群より有意に高いことから、治療担当医はこの程度の副作用はあまり問題にせず、臨床効果の高いことに重きを置いているように思われる。また著効と有効との相違をどのように解釈するかによっても判断が異なると思われるが、著効率では差があっても著効+有効率では差がないこと、0.5g 投与群において著効率が低かった理由は、細菌尿陰性化例における膿尿正常化例が低

いことにも一因があり、細菌尿に対する効果が低かったためだけではないこと、膿尿は経過とともに正常化することが多いこと、副作用の発現率が0.5g以下と0.75g以上とでは明らかに違うこと、などの理由から、急性単純性膀胱炎に対しては1日0.5gの投与で十分ではないかと考えられる。

しかし一般に膿尿が残存したまま治療を打ち切った場合、その再発率は若干高い傾向があり、今回は再発についての検討が行われていないため断定的な結論はくだせないが、再発に対する配慮は必要と思われる。

UTI薬効評価基準では急性単純性膀胱炎に対する投与期間は3日間となっているが、これは薬効を判定する上で最も都合のよい期間として定めたものであり、治癒判定ではないことから、われわれは通常3日間の投薬の後にひきつづき約1週間減量して投薬を続けるか、あるいはサルファ剤などの投薬を行うこととしているが、3日間の投薬で膿尿が正常化しなかった症例もこの期間にほとんどすべて正常化し、再発率にも全く差を認めなくなることから、このようなサルファ剤などのfollow投与を行う限りでは、再発に関してもBAPC 0.5gの投与で十分と考えられる。

結 論

尿路感染症に対するBAPCの治療効果と副作用を客観的に評価する目的で、急性単純性膀胱炎を対象に、ABPCを対照薬剤として、1日投与量BAPC 1g, 0.5gおよびABPC 1gの3群間で比較検討を行った結果、つぎのような結論を得た。

1. 3群の背景因子に関しては、年齢、体重、発症から投薬開始までの日数、投薬開始時の膿尿の程度、各症状の発現頻度、原因菌分布、原因菌のMICの分布などについて検討したが、いずれも有意差は認められず、3群はほぼ均質な集団であり、十分比較可能と考えられた。
2. 3日間の投薬の後に臨床効果の判定を行ったが、臨床効果の判定を行い得た症例は、BAPC 1g投与群98例、BAPC 0.5g投与群93例、ABPC 1g投与群99例であった。

3. UTI薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は、著効率ではBAPC 1g投与群70.4%、BAPC 0.5g投与群52.7%、ABPC 1g投与群54.5%であり、BAPC 1g投与群の著効率が他の2群にくらべて有意に高かった。しかし著効＋有効率はそれぞれ90.8%、89.2%、90.2%で3群間に有意差は認められなかった。

4. 治療担当医の判定による臨床効果では、3群間に有意差を認めなかった。

5. 有用性に関しては、非常に満足と満足とを有用性ありと考えた場合、BAPC 1g投与群88.8%、BAPC 0.5g投与群75.3%、ABPC 1g投与群82.8%となり、BAPC 1g投与群の有用性はBAPC 0.5g投与群に比し有意に高いとの結果を得た。

6. 個々の指標に対する個別効果では、膿尿正常化率に関してBAPC 1g投与群の効果がBAPC 0.5g投与群に比し有意にすぐれていた以外、膿尿改善率、症状消失率、症状軽快率、細菌尿陰性化率、細菌尿減少率などに関して、3群間に有意差は認められなかった。

7. 副作用はBAPC 1g投与群の131例中5例(3.8%)、BAPC 0.5g投与群の129例中1例(0.8%)に認められたが、ABPC 1g投与群の131例では1例も認められず、副作用の発現率に関してBAPC 1g投与群とABPC 1g投与群の間に有意差が認められた。

副作用の内訳はBAPC 1g投与群の5例中4例が胃腸障害であり、これらの4例は投薬を継続することが可能であった。アレルギー症状はBAPC 1g投与群、0.5g投与群に各1例認められ、この2例は投薬が中止された。

8. 急性単純性膀胱炎に対するBAPCの臨床効果は、本剤の吸収、排泄面における特長をよく反映したものであり、その治療において有用な薬剤であると考えられた。

(本稿の要旨は、昭和52年12月、第25回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム“Bacampicillin”において発表した。)

文 献

- 1) 斉藤篤：新薬シンボジウム“Bacampicillin”吸収，排泄，分布，代謝。第25回日本化学療法学会西日本支部総会，岡山，1977
- 2) 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，岐阜，1977
- 3) 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，東京，1973
- 4) 熊沢浄一，他（11施設）：尿路感染症に対する Tal-ampicillin hydrochloride の臨床効果。感染症学雑誌 40: 440～457, 1975
- 5) 古沢太郎，石神襄次：急性単純性膀胱炎における Amoxycillin および Ampicillin の二重盲検試験法による臨床比較成績について。Chemotherapy 21: 1732～1746, 1973
- 6) 岡本綾子：新薬シンボジウム“Bacampicillin”副作用。第25回日本化学療法学会西日本支部会，岡山，1977

COMPARATIVE STUDY OF BACAMPICILLIN AND AMPICILLIN IN TREATMENT OF ACUTE SIMPLE CYSTITIS

YUKIMICHI KAWADA, NAOKI KATO, YASUO SHIMIZU and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

EIICHIRO SHIMANO

Department of Urology, Ohme City General Hospital

YASUO HOSOI

Department of Urology, Tokyo Municipal Otsuka Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Municipal Toshima Hospital

MICHIO TAHARA

Department of Urology, Yamato Hospital

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Municipal Hospital at Aoyama

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

KOJI OBATA

Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki City Hospital

TSUNEO TANAKA

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

To study the efficacy and tolerance of bacampicillin in the treatment of urinary tract infections, a comparative study of bacampicillin (BAPC) and ampicillin (ABPC) was carried out with patients suffering from acute simple cystitis.

BAPC was administered at a daily dose of 1g or 0.5g and ABPC at a daily dose of 1g.

The results are summarized as follows.

- 1) The back ground characteristics of three group populations were statistically analyzed in terms of age, body weight, duration of illness, frequency of each symptom, distribution of causative organisms and M.I.C. distribution.

No significant difference was found, indicating that three groups were nearly homogeneous

- 2) Clinical improvement was judged after three days administration. Patients included in assessment were 98 patients in the BAPC 1g group, 93 in the BAPC 0.5g group and 99 in the ABPC 1g group.
- 3) The overall clinical effectiveness was judged by the Evaluation Criteria for Urinary Tract Infections.

Excellent results were obtained in 70.4% of patients in the BAPC 1g group, 52.7% in the BAPC 0.5g group and 54.4% in the ABPC 1g group.

The rate of patients who showed excellent response in the BAPC 1g group was significantly higher than those in other groups.

The rate of excellent or good response was 90.8% in the BAPC 1g group, 89.2% in the BAPC 0.5g group and 90.2% in the ABPC 1g group.

No significant difference was found between three groups.

- 4) Efficacy rating was judged by physicians also. There was no significant difference between three groups.
- 5) The rate of patients for whom the treatment was judged to be sufficiently satisfactory or satisfactory was 88.8% in the BAPC 1g group, 75.3% in the BAPC 0.5g group and 82.8% in the ABPC 1g group.

Usefulness of the BAPC 1g group was significantly higher than that of the BAPC 0.5g group.

- 6) Ratio of pyuria cleared in the BAPC 1g group was significantly higher than the ratio in the BAPC 0.5g group. There was no significant difference found between three groups as to other clinical parameters such as ratio of pyuria cleared or decreased, ratio of pain on urination resolved or improved and ratio of bacteriuria eliminated or suppressed.
- 7) Five (3.8%) of 131 patients treated with BAPC 1g and one (0.8%) of 129 patients given BAPC 0.5g complained of side effects, while no patient of the ABPC 1g group had side effect in 131 patients. There was a significant difference in the incidence ratio of side effect between the BAPC 1g group and the ABPC 1g group. Side effects observed during BAPC 1g therapy were four gastro intestinal disorders and one rash. The formers passed off as treatment continued, whereas the drug was withdrawn for the latter. One case of numbness of limbs observed during the BAPC 0.5g therapy was discontinued administration.
- 8) Clinical effectiveness of BAPC against acute simple cystitis may well be ascribed to its good absorption and BAPC may be considered to be a useful drug for treatment of the infection.