

術後感染症に対する Apalcillin と Sulbenicillin の薬効比較試験成績

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部第二外科学教室

田中恒男

東京大学医学部保健管理学教室

石引久弥・山田好則

度応義塾大学医学部外科学教室

中山一誠

日本大学医学部第三外科学教室

柴田清人

名古屋市立大学

由良二郎・品川長夫・石川周

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

日笠頼則・谷村弘・向原純雄

京都大学医学部外科学教室第二講座

岡島邦雄・原田佳昭

大阪医科大学一般消化器外科学教室

山本政勝・武田惇

関西医科大学外科学教室

田口鉄男・中野陽典・木本安彦

大阪大学微生物研究所附属病院外科

川畑徳幸

芦原病院外科

井上権治・露口勝

徳島大学医学部第二外科学教室

佐野開三・磯本徹

川崎医科大学消化器外科学教室

折田薫三・小長英二・山本泰三

岡山大学医学部第一外科学教室

横山隆・市川徹

広島大学医学部第一外科学教室

井口潔・吉田猛朗・玉田隆一郎

九州大学医学部第二外科学教室

志村秀彦・山本泰寛

福岡大学医学部第一外科学教室

辻 泰邦・三浦敏夫・下山孝俊・草場英介
長崎大学医学部第一外科学教室

土屋涼一・角田 司・井沢邦英・田中紀男
長崎大学医学部第二外科学教室

横山育三・田代征記・上村邦紀
熊本大学医学部第一外科学教室

赤木正信・世良好史
熊本大学医学部第二外科学教室

秋田八年・西村 基・丸古臣苗
鹿児島大学医学部第二外科学教室

(昭和 56 年 1 月 20 日受付)

術後感染症に対する Apalcillin(以下 APPC と略す)の臨床的有用性を客観的に評価する目的で, Sulbencillin(以下 SBPC と略す)を対照薬とし, 全国 99 施設において, 術後感染症のうち術後創感染(以下 A 層と称す)ならびに術後腹膜炎および術後死腔感染(以下 B 層と称す)を発症した症例を対象患者として選び, APPC 1 日 2g あるいは SBPC 1 日 10g を投与する比較試験を実施し, 以下の結果を得た。

1. 全般改善度は A 層で APPC 投与群 91.5%, SBPC 投与群 66.7%, B 層では APPC 投与群 88.7%, SBPC 投与群 47.3% の改善率となり, A 層, B 層共 APPC 投与群が有意にすぐれていた。

2. 病巣の深達度別に全般改善度を比較すると, A 層, B 層両層について, すべての病巣の深達度で APPC 投与群が有意にすぐれていた。

3. 細菌学的効果として病巣分離菌の消失率は, A 層では APPC 投与群 90%, SBPC 投与群 50%, また B 層では APPC 投与群 99%, SBPC 投与群 51.4% で, APPC 投与群が有意にすぐれていた。

4. 主治医が判定した臨床効果は, A 層では APPC 投与群 86.4%, SBPC 投与群 61.1%, B 層では APPC 投与群 75.5%, SBPC 投与群 45.5% の有効率となり, A 層, B 層両層とも, APPC 投与群が有意にすぐれていた。

5. 主治医による有用性判定結果は A 層, B 層両層とも, APPC 投与群が有意にすぐれていた。

6. 臨床症状・所見の消失あるいは改善, 消失までの日数および採点制による症状・所見の消失率は, いずれの項についても SBPC 投与群に比べて APPC 投与群が有意にすぐれていた。

7. 副作用は, APPC 投与群に比べて SBPC 投与群に多く認められた。これは GPT 上昇例が多かった結果によるものである。

上述の結果から, 術後感染症に対する APPC の有効性ならびに安全性を総合的に評価すると, APPC は SBPC の 1/5 の使用量においても, 明らかに SBPC より有用性の高い薬剤であると結論できる。

Apalcillin(以下 APPC と略す), sodium(2S, 5R, 6R)-[(R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylate (PC-904) は, 住友化学工業(株)において新しく開発された注射用半合成ペニシリンで, グラム陽性菌および

グラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性をもち, とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示す^{1, 2)}。

この APPC についてはすでに多くの基礎的および臨床的研究が行なわれ, 第 25 回日本化学療法学会総会³⁾において, 新薬シンポジウムとして検討, 評価をうけ, 術

Table 1 The list of collaborating institutes and participating surgeons

Institutes	Surgeons
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University	Kyuya Ishibiki, Yoshinori Yamada
Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine	Issei Nakayama
First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine	Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Syu Ishikawa
Department of Surgery, Kakegawa City Hospital	Hideo Miyaike, Akitoshi Itoh, Minoru Emina, Yasuhiro Kamiya, Keiji Mashita
Department of Surgery, Hamamatsu National Hospital	Susumu Watanabe, Yoshitaro Suzuki, Motoki Hato
Department of Surgery, Tajimi City Hospital	Tadao Itoh, Kazuaki Matsumoto, Akira Mizuno
Department of Surgery, Asuke Kosei Hospital	Asakatsu Fukuhara, Takashi Ohkubo
Department of Surgery, Kariya Toyoda Hospital	Shizuo Usami, Takashi Mizuno, Atsushi Kamiya
	Masayoshi Kitano, Noritaka Tanimoto, Hikoza Kotani
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital	Osamu Yoshimi, Yoshimasa Tachi
Department of Surgery, Rinko Hospital	Katsuhiko Tanabe, Yashushi Takeuchi, Akio Kohbe
	Shoji Kimura, Ichiya Suzuki, Minoru Suezawa
Department of Surgery, Aichiken Koseiren Bisai Hospital	Akio Inukai, Yoji Miyachi, Yoshitaka Shibata
Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital	Osamu Sakakibara, Kan Kanamori, Takeshi Ri
Department of Surgery, Komono Kosei Hospital	Junichi Hayashi, Yoshiaki Hayakawa, Takashi Doi
Department of Surgery, Chita Kosei Hospital	Yorinori Hikasa, Hiroshi Tanimura, Sumio Mukaihara, Keisuke Maruyama
Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine	Masanori Nakamura, Takanobu Koyama
Department of Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital	
Department of Surgery, Shizuoka Rosai Hospital	Akira Sugitani, Yoshio Yamaoka, Yoshiyuki Sasaki, Hiroshi Takemoto
Department of Surgery, Takayama Red Cross Hospital	Iwao Kaneko, Atsushi Naitoh, Takashi Okino
Department of Surgery, Obama Municipal Hospital	Yoshihiro Tanabe, Akio Higuchi
Department of Surgery, The Japan Baptist Hospital (Kyoto)	Ryuzo Shioda, Nobuaki Kobayashi
Department of Surgery, Kyoto Minami Teishin Hospital	Toshiyuki Sera, Takashi Inamoto
Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital	Hiromi Matsumoto, Izumi Fukui, Hiroshi Ohtani, Hiroharu Awane
	Masahiro Nishino
Department of Surgery, Kobe Municipal Central Hospital	
Department of Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital	Masao Kobayashi, Yasuhiro Matsukawa
Department of Surgery, Osaka Medical School	Kunio Okajima, Yoshiaki Harada, Yoshinori Kato, Osamu Kasagawa
Department of Surgery, Kansai Medical School	Masakatsu Yamamoto, Jun Takeda
Department of Surgery, Osaka Fu Saiseikai Izuo Hospital	Yoshitaka Nakagawa, Takashi Shintani, Yusou Nakamura, Munehiro Kashiwamura
Department of Surgery, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University	Tetsuo Taguchi, Yosuke Nakano, Yasuhiko Kimoto

Institutes	Surgeons
Department of Surgery, Osaka National Hospital	Tsutomu Kawahara, Nario Kitani
Department of Surgery, National Osaka Minami Hospital	Kenji Shino, Shinji Tanaka
First Department of Surgery, Osaka Prefectural Hospital	Norio Ono, Hirotohi Watanabe, Yasutaka Okada
Department of Surgery, Osaka Rosai Hospital	Atsushi Itoh, Haruyuki Ohta
Department of Surgery, Sakai Municipal Hospital	Takashi Satomi, Kazunori Maeda
Department of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital	Masaharu Kimura
Department of Surgery, Shin Senri Hospital	Kazuyoshi Tomita, Seiichi Matsunaga
Department of Surgery, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital	Akira Yamaguchi
Department of Surgery, Ashiya Municipal Hospital	Takashi Okumura
Department of Surgery, PL Hospital	Yasuo Matsuo, Takeshi Oishi
Second Department of Surgery, Osaka City University, Medical School	Katsuji Sakai, Mikio Fujimoto, Takami Ueda
Department of Surgery, Joto Chuo Hospital	Akinori Masada, Masayoshi Kawashima
Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital	Akira Sawada
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital	Susumu Doi
Department of Surgery, Morimoto Hospital	Yuzuru Morimoto, Koichi Ohno
Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital	Takeya Sasaki, Kunio Maeda
Department of Surgery, Ashihara Hospital	Noriyuki Kawabata
Second Department of Surgery, Tokushima University, School of Medicine	Kenji Inoue, Masaru Tsuyuguchi
Department of Surgery, The Anan City Medical Association Central Hospital	Teruo Mutsuda, Yoo Shoono, Nobuyuki Takaya
Department of Gastroenterological Surgery, Kawasaki Medical School	Kaizo Sano, Toru Isomoto
First Department of Surgery, Okayama University Medical School	Kunzo Orita, Eiji Konaga, Taizo Yamamoto
Department of Surgery, Kobe Red Cross Hospital	Hiroshi Fujii
Department of Surgery, Tottori City Hospital	Joji Kodani, Masahito Yumura, Ken Ozawa, Hiroshi Yamashita, Hiromu Tsuge, Hidenori Kondo
Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital	Kiyoshi Mano, Kazuo Kataoka, Motoo Kitamura
Department of Surgery, Kasaoka Municipal Hospital	Shuhei Hirose, Nobumasa Tsutsui, Hideyuki Kimura
Department of Surgery, National Fukuyama Hospital	Terumichi Souji
Department of Surgery, Chugoku-Chuo Hospital, Public Schools Benefit Association	Yasunori Kuwada, Junji Matsuoka, Keiji Kashiwara
Department of Surgery, National Iwakuni Hospital	Kunitsune Sakai, Tsutomu Kobayashi
Department of Surgery, Kagawa Rosai Hospital	Jun Nakagawa, Akira Sasaki, Yoshihiko Yada, Isao Takeda
Department of Surgery, Kochi Municipal Central Hospital	Norihisa Tabuchi, Kazuo Nakajima
First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine	Keiji Kondo, Kazunori Kuwabara
Second Department of Surgery, Kyushu University, School of Medicine	Takashi Yokoyama, Toru Ichikawa
First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University	Kiyoshi Inokuchi, Takeo Yoshida, Ryuichiro Tamada
	Hidehiko Shimura, Yasuhiro Yamamoto

Institutes	Surgeons
First Department of Surgery, School of Medicine, Nagasaki University	Yasukuni Tsuji, Toshio Miura,, Takatoshi Shimoyama, Eisuke Kusaba
Department of Surgery, Sasebo General Municipal Hospital	Masumi Ifuku
Surgical Department, Sasebo Central Hospital	Toshiaki Torigoe, Yoji Sugamura, Naotaka Miyagawa, Yuji Takagi
Department of Surgery, Ohmura City Hospital	Ryuma Tsuchida, Katsutoshi Hashiguchi, Mutsuyuki Ino, Seiji Kitasato
Department of Surgery, Nagasaki Kenkohoken Isahaya Hospital	Koji Tobinaga, Shizuya Honda, Katsuro Taketomi
Department of Surgery, St. Francis Hospital	Toshiaki Takehara
Department of Surgery, Nagasaki Mitsubishi Hospital	Yoshihide Harada
Department of Surgery, Inoue Hospital (Nagasaki)	Masayuki Kuroiwa
Department of Surgery, Nagasaki Atomic Bomb Hospital	Kyoichi Noguchi
Department of Surgery, Nagasaki Saiseikai Hospital	Hideki Ota, Yukio Sato
Second Department of Surgery, School of Medicine, Nagasaki University	Ryoichi Tsuchiya, Norio Tanaka, Tsukasa Tsunoda, Kunihide Izawa, Nobuo Motinaga
Department of Surgery, Goto Chuo Hospital	Junji Kitajima, Masaru Nishimura, Takatoshi Uchida, Toshiaki Shiogama
Department of Surgery, Nagasaki Municipal Hospital	Akimi Miyata
Department of Surgery, Nagasaki Teishin Hospital	Nobuyuki Minami
Department of Surgery, National Nagasaki Hospital	Yasuharu Sakai, Sadayoshi Fukuda, Kouichi Motoshima, Norio Yatsuda
Department of Surgery, Juzenkai Hospital	Mitsunori Yasuda, Katsumi Takebe
Department of Surgery, Obama National Hospital	Koichi Matsuo
Department of Surgery, Nagasaki Rosai Hospital	Mitsugu Mitsuyoshi
First Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine	Ikuzo Yokoyama, Seiki Tashiro, Kuninori Uemura
Department of Surgery, Yamaga Municipal Hospital	Masanobu Arase
Department of Surgery, Ueki Chouritsu Hospital	Kenichiro Nakakuma
Department of Surgery, Saigo Hospital	Tadasu Kuhara
Department of Surgery, Kyushu Memorial Hospital	Hiroshi Ikehara, Takuo Yamaguchi
Department of Surgery, Kumamoto Rosai Hospital	Ushio Sakaguchi, Yosuke Kai, Hidetoshi Kawaguchi
Department of Surgery, Yatsushiro City Hospital	Michifumi Kawano, Yoichi Yamaji
Department of Surgery, Hitoyoshi General Hospital	Mizuho Mochinaga, Ken Iwai, Ryoichi Yamashita
Second Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine	Masanobu Akagi, Yoshihisa Sera
Department of Surgery, Arao Municipal Hospital	Shiro Zaitzu, Katsumi Yamasaki, Tetsuo Munakata, Kazuhiro Sakamoto
Department of Surgery, Kumamoto Municipal Hospital	Kazuharu Nagao
Department of Surgery, Kumamoto Central Hospital	Ryoya Tomojiri, Yoshio Okamoto, Tetsuro Misumi, Shigeru Katafuchi
Department of Surgery, Kumamoto National Hospital	Akira Kiyomoto, Muneomi Otsuka, Toshihide Mitsuno
Department of Surgery, Yatsushiro General Hospital	Takashi Taniwaki, Noriaki Hisano
Department of Surgery, Amakusa Central Hospital	Tateo Eguchi, Teruomi Shimamura, Osamu Nawata

Institutes	Surgeons
Department of Surgery, Minamata Municipal Hospital	Kunitoshi Kitano, Kohsuke Urashima, Junichi Nakayama, Hideaki Ohtsu
Second Department of Surgery, Kagoshima University, Faculty of Medicine	Hachinen Akita, Motoi Nishimura, Minae Maruko
Department of Surgery, Miyazaki Prefectural Hospital	Moritaka Maeda, Minoru Matsuyama
Department of Surgery, Kagoshima National Hospital	Yasuo Matsukubo, Hiroya Kukimoto
Department of Surgery, Kagoshima Municipal Hospital	Akio Tsuchimochi, Isamu Uekama

後感染症を含む外科領域の種々感染症に対しても充分効果の期待できる薬剤であることが確認されている⁴⁻⁸⁾。

今回われわれは、術後感染症に対する APPC の治療効果と安全性を検討する目的で、すでに広く臨床上に応用されている Sulbenicillin(以下 SBPC と略す)を対照薬剤として選び、昭和 54 年 4 月から昭和 55 年 5 月までの期間に、Table 1 に示す全国 99 施設において比較試験を実施したので、その成績を報告する。

I. 試験対象ならびに試験方法

1. 対象疾患

前述の 99 施設において入院のうえ、手術を施行された症例のなかから、術後抗生物質が投与されていないか、または術後抗生物質を投与されていたにもかかわらず感染症を発症した症例のうち、術後創感染の症例(以下 A 層と称す)と、術後腹膜炎および術後死腔感染の症例(以下 B 層と称す)を選び対象とした。ただし、以下に該当する症例は対象から除外した。

- 1) 幼・小児、妊婦および授乳中の患者
- 2) 重篤な心・腎あるいは肝障害を有する患者
- 3) 重篤な基礎疾患を有する患者(癌末期など)
- 4) 薬剤アレルギーの既往歴を有する患者
- 5) APPC および SBPC の皮内テストを実施し、いずれかに陽性を示した患者
- 6) 手術直後から試験薬剤投与直前までの間に APPC または SBPC を投与されていた患者

なお、対象患者に対しては、試験内容、試験薬剤の性質についてよく説明し、了解を得た上で投薬することとした。

2. 投与薬剤および割付方法

投与薬剤ならびに投与量は下記の 2 群とした。

試験薬剤 APPC 1 日量 2g

対照薬剤 SBPC 1 日量 10g

試験薬剤と対照薬剤との間には、バイアル中薬剤の重量差(APPC は 1g, SBPC は 5g)、バイアル振盪時の感触、発聲音の差(バイアル中での固形状態の差によ

る)、溶液の着色の差などがあるため、両薬剤を厳密に識別不能な状態で使用に供することが不可能なため、本比較試験を二重盲検法によって実施することは極めて困難であるので well-controlled 方式を採用した。すなわち試験薬剤、対照薬剤のいずれかをそれぞれ投薬用 20 バイアル、予備用 1 バイアル、計 21 バイアルを入れた 1 箱に収め、双方の重量および振盪時の発聲音を同一にするための補填物を同封のうえ、厳封し、開箱するまではいずれの薬剤が封入されているかを全く識別できない状態に包装した。これらの包装薬剤の識別不能性および両薬剤の含有の正確性について、あらかじめコントローラーにより確認された後、まず第 1 コントローラーによって、10 例分の薬剤を 1 組として無作為に割付けられ、さらに第 2 コントローラーによって最終の配布用薬剤番号が無作為に割付けられた。このように 2 人のコントローラーによりそれぞれ独自に割付けられ、決定された薬剤番号の順序に従って、2 例分を 1 組として無作為に各施設に割り当てられた。すなわち、施設により薬剤の組合せが異なるので、1 例目の開箱後も残りの薬剤の予想は全く不可能とした。さらに、いったん開箱すると、いずれの薬剤であるかの判別が可能になるので、施設においては対象患者の選択順に、割り当てられた薬剤番号の順序に従って開箱投薬することとし、開箱後の投薬中止を厳重に禁止した。

3. コントローラー

第三者のコントローラーとして東京大学田中恒男、名古屋市立大学柴田清人が担当し、包装薬剤の識別不能性、投薬順序の無作為割付け、調査表から投与薬剤番号および主治医による効果判定記載部分の切り取りとその保管、投与薬剤番号と効果判定部分を切取られた調査表への新番号の無作為付与と、その key code の保管ならびに開封・開鍵後のデータの固定、統計処理の公平性の保証などを受持った。

なお、割付けられた両薬剤群から、コントローラーにより試験の開始前および終了後に無作為に抽出された薬

剤を京都薬科大学微生物学教室にて、それぞれの規格に合うことが確認された。

4. 薬剤投与法

両薬剤とも、それぞれ1バイアル（APPC は 1g(力価)、SBPC は 5g(力価)をそれぞれ含有)を糖液または注射用蒸留水で溶解し、1日2回、12時間ごとに約1時間で点滴静注した。

5. 薬剤投与期間

比較試験のための薬剤投与は、原則としてA層では7日間、B層では10日間とした。投与中の薬剤を無効と判断し他の薬剤に変更する場合には、少なくとも72時間継続投与した後に変薬することとした。また、副作用のため継続投与が不可能な場合は、ただちに投薬を中止することとした。ただし、これら投薬中止の場合も、投薬中止時に所定の検査、所見の観察を行ない、その後の経過も観察、記録することとした。

6. 併用薬剤、処置

比較試験薬剤投与中は、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイドなど、治療効果や副作用に直接影響を及ぼすおそれのある薬剤は併用を禁止した。ただし、基礎疾患の治療に必要な薬剤の併用は認め、かつ排膿・穿刺などの処置は行なってもよいが、その内容については調査表に必ず

記載した。

7. 症状・所見の観察、臨床検査の実施

1) 症状・所見の観察

全身症状として体温、白血球数を、局所所見としてA層では、発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、排膿（漿液性分泌液は含まない）、B層では、自発痛、膨満、圧痛、筋性防御、排膿を取り上げ、さらに胸部所見として胸痛、咳嗽、多呼吸、胸部レ線像を取り上げた。これらの所見は、原則として毎日観察ないし測定し、記録することとしたが、少なくともA層では投与前、投与開始3日後、5日後および7日後の4時点、B層ではさらに10後日の5時点で必ず観察、記録を行なった。

この際、前記の諸症状・所見の程度を+（強い、多い）、+（あり）、-（なし）の3段階に分けて記載し、体温および白血球数は実測値を記載した。ただし、体温は+（38℃以上）、+（37℃台）、-（37℃未満）とし、白血球数は+（12,000以上）、+（11,900～8,000）、-（7,900以下）に区分した。なお、白血球数が規定の観察日に測定されていない場合、前後1日のいずれはその値を採用し、それ以上間隔があいている場合はその前後の高値を採用することとした。

副作用については、投与期間中の自・他覚的副作用を

Table 2 Standard criteria for evaluation of overall clinical improvement

	Group A	Group B
Target findings	(1)discharge (2)redness (3)swelling (4)induration (5)pain (6)local heat (7)body temperature and (8)WBC	(1)discharge (2)chest-pain* (3)cough* (4)polypnea* (5)x-ray* (6)pain (7)abdominal distension (8)tenderness (9)muscular defense (10)body temperature and (11)WBC
Criteria	Categories of overall clinical improvement are defined according to the number of eliminated or normalized** initial finding.	
1)Markedly improved	Two thirds or more initial findings eliminated** or markedly improved within 3 days.	Two thirds or more initial findings eliminated or markedly improved within 5 days.
2)Improved	Two thirds or more*** initial findings within 7 days, or one third or more those within 3 days, eliminated or improved.	Two thirds or more initial findings within 10 days, or one third or more those within 7 days, eliminated or improved.
3)Fairly improved	One third or more initial findings eliminated or improved within 7 days.	One third or more initial findings eliminated or improved within 10 days.
4)Unchanged	More than one third initial findings remained or aggravated 7 days after.	More than one third initial findings remained or aggravated 10 days after.

* Those findings were evaluated with the infection on the pleural cavity on the chest
** eliminated : Elimination or normalization should be assured by no relaps during treatment
*** "Two thirds or more" indicate 4 out of 6 findings, 3 of 5, 3 of 4, 2 of 3, 2 of 2 and one of one

随時観察、記録することとし、副作用発生例では、その種類、程度、発現の時期、処置の有無および内容、投薬継続の有無その後の経過などをできる限り詳細に記載した。

2) 臨床検査の実施

一般血液検査(赤血球数、白血球数、白血球分類、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、赤沈(1時間値))、肝機能検査(総ビリルビン、S-GOT、S-GPT、Al-P)、腎機能検査(BUN、血清クレアチニン)、尿検査(蛋白、糖、沈渣、ウロビリノーゲン)、血清電解質(Na、K、Cl)、その他(CRP、血圧など)の臨床検査を、原則として試験薬剤投与前および投与終了直後に実施し、異常があればその後の経過も詳しく追跡した。

3) 細菌学的検査

各施設において、試験薬剤投与前および投与後にできるだけ起炎菌検索を実施することとしたほか、一括して菌の同定およびMIC測定に供するため、同時に病巣より採取した材料をケンキポーター(クリニカルサプライ)を用いて京都微生物研究所(京都薬科大学微生物学教室にてチェック)へ送付した。送付された材料より分離、同定された菌は、日本化学療法学会標準法^{9,10)}によりAPPCおよびSBPCに対する感受性が測定された。

8. 効果判定

1) 判定委員会による判定

判定委員会(構成委員:石引久弥、中山一誠、由良二郎、品川長夫、川畑徳幸、酒井克治)は、全試験終了後、前述のように、コントローラーにより薬剤番号および主治医による効果判定記載部分を切取られ、新たに無作為に新番号をつけられた調査表に基づき以下の事項を検討し、判定した。すなわち、1症例ごとに解析の対象として採用し得るか否かを検討したのち、採用とみられた症例については、A層あるいはB層のいずれに属するかを確認した。さらに、投与開始前の症状・所見と各判定日のそれとを比較して、Table 2に示す基準にしたがって、全般改善度を著明改善、改善、やや改善、不変の4段階に判定した。

細菌学的効果については、病巣材料から検出された細菌が起炎菌であるか否か容易に決めたいが、集中測定の結果を主とし、施設の結果も参考にして、病巣より分離された菌の消長により、消失、部分消失、菌交代、不変の4段階に判定した。ただし、消失とは投与前に検出された菌の全てが消失した場合をいい、排膿が陰性となり菌の検索ができなくなった場合も消失と判定した。また、混合感染例で一部の菌が消失したが、一部の菌が残存した場合を部分消失と判定し、投与前の分離菌の消長に関係なく投与後に新たな菌が出現した場合を菌交代と

判定した。

概括安全度については、副作用の有無、臨床検査値異常値出現例についての主治医の見解などを確認した後、副作用なし、副作用ありの2段階に判定した。

2) 主治医による判定

各症例を担当した主治医は、あらかじめ定められた判定基準により総合的に臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定し、自・他覚的副作用の判定とともに、従来の薬剤とも比較したうえで総合的に有用性を極めて満足、満足、まずまず満足、不満足、使用に耐えないの5段階に判定した。

9. 關鍵ならびに解析方法

上記判定委員会によって判定された症例の採否、効果判定ならびに安全度判定など、検討された全てのデータを固定し、解析方法を決定したうえで、コントローラー、各参加施設代表者立会いのもとに、再確認の後、コントローラーによりkey codeが開封された。

10. データの解析処理

試験参加施設から集められた各症例の調査表記載事項および判定委員会による判定成績にもとづいて、APPC投与群とSBPC投与群の両群間における患者の背景因子、臨床効果、細菌学的効果、改善度および副作用などについて、A層およびB層にわけて比較を行なった。ただし、副作用については投与された全症例を一括して両薬剤群間の比較を行なった。

また、症状・所見のそれぞれの改善度について、それらの消失あるいは改善に要した日数別に両薬剤群間の比較を行うとともに、さらに、各々の症例ごとに、各症状・所見について、各判定日における消失、改善および不変ないし悪化をそれぞれ2点、1点、0点と評価し、その和を試験開始前の症状・所見の有症数で除した点数をその症例における症状・所見の抱括的な改善度として評価し、両薬剤群間における改善度の平均値を各判定日において比較した。

なおこれらの比較は、Mann-WhitneyのU-検定¹¹⁾、 χ^2 -検定(Yatesの補正)¹²⁾あるいはFisherの直接確率計算法¹³⁾により検定した。検定は両側危険率を採用し、有意水準を5%とした。

II. 成績

本比較試験において、APPCあるいはSBPCの試験薬剤が投与されたのは、Table 3に示すとおり総数270例で、そのうちわけはAPPC投与群136例、SBPC投与群134例であった。

判定委員会において、これら270例中、術後感染予防の目的で術後3日以内に投与された19例、術創感染以外の感染、あるいは腸瘻の合併または明らかな縫合不

Table 3 Case distribution

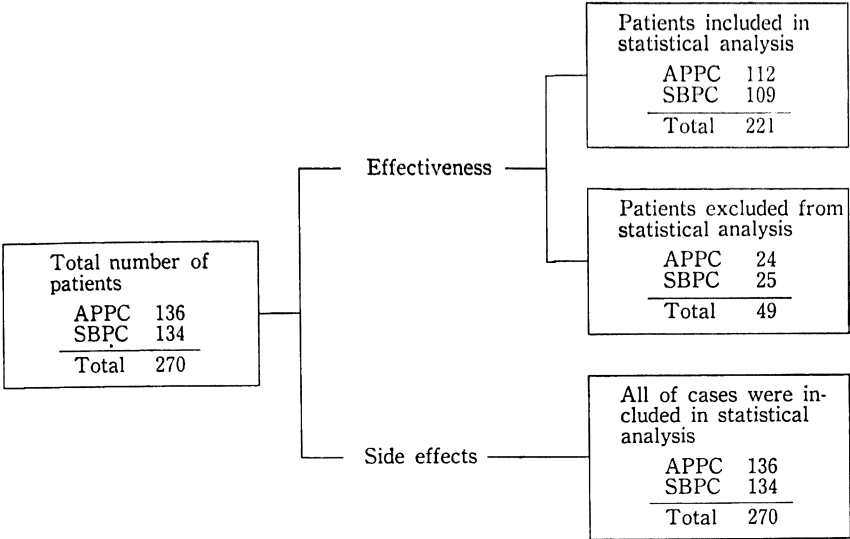


Table 4 Cases excluded from statistical analysis

Reasons	Total	APPC	SBPC
Prophylactic administration	19	9	10
Diseases out of the object	13	5	8
Concomitant therapy with other chemotherapeutics or steroid	12	5	7
Deviation from administration schedule	5	5	0
Total	49	24	25

全の存在などの対象外疾患に用いられた 13 例、抗生物質あるいは副腎皮質ステロイドなどの併用禁止薬剤が併用された 12 例、1 日 1 回投与などの投薬規定違反の 5 例、計 49 例が除外規定により除外と判定された。これら除外例を除いた 221 例（APPC 投与群 112 例、SBPC 投与群 109 例）を効果判定の解析対象とし、A 層ならびに B 層の疾患群にわけて両薬剤投与群間の比較を行なった。一方、副作用の検討にあたっては、試験薬剤が投与された全症例について比較検討を行なった。

なお、上記除外症例の両薬剤群間での比較は Table 4 に示したとおりである。

以下、これら判定委員会採用症例についての解析結果を記載する。

1. 対象患者の背景因子

両薬剤群間の主要な背景因子の分布を Table 5 に示した。

A 層での体重分布において APPC 投与群に体重の重い症例が有意に多数を占めている以外、性別、年齢別構

成、B 層における体重、A 層ならびに B 層における術後感染症の発症日、術後試験薬剤投与までの日数、外科的処置の有無、試験薬剤投与までの化学療法の有無および種類、感染の部位別、併用療法の有無など、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

さらに、検出菌の菌種別分布を Table 6 に示した。これら本試験開始前の検出菌の分布は、A 層、B 層とも単一菌感染に比べて混合感染が多く、菌種別では *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* が多く検出され、これらのうち嫌気性菌の混合感染がより多く認められたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。しかしながら、本試験開始前の検出菌の MIC について、混合感染の場合はそのうち最大値を示した菌株の MIC を求めて、両薬剤群間の差異を検討した結果、Fig. 1, 2 に示すとおり、A 層、B 層とも、とくに接種菌量 10^6 cells/ml の場合において APC に対する MIC の分布は SBPC に対する MIC の

Table 5 Patients characteristics

Characteristics	Group	Total		A		B	
	Drugs	APPC	SBPC	APPC	SBPC	APPC	SBPC
Number of cases		112	109	59	54	53	55
Sex	Male	73	64	38	28	35	36
	Female	39	45	21	26	18	19
Age	~29	9	12	4	7	5	5
	~39	13	7	8	3	5	4
	~49	14	17	5	11	9	6
	~59	30	22	15	7	15	15
	~69	26	29	17	11	9	18
	70~	20	22	10	15	10	17
Body weight (kg)	~39	5	8	3	4	2	4
	~49	31	41	12	25	19	16
	~59	53	43	31	21	22	22
	60~	23	17	13	4	10	13
Onset day of infection (postoperative days)	~7	65	54	35	26	30	28
	8~14	27	33	14	16	13	17
	15~	17	22	8	12	9	10
	Unknown	3	0	2	0	1	0
Start of the administration (postoperative days)	3~7	30	21	17	13	13	8
	8~14	41	44	22	21	19	23
	15~30	24	24	11	11	13	13
	30~	17	20	9	9	8	11
Combined surgical procedures	None	39	34	16	7	23	27
	Yes	73	75	43	47	30	28
Incision	None	59	54	23	12	36	42
	Yes	53	55	36	42	17	13
Puncture	None	106	103	54	50	52	53
	Yes	6	6	5	4	1	2
Others	None	94	93	55	52	39	41
	Yes	18	16	4	2	14	14
Chemotherapeutics prior to the trial	Not used	34	43	15	20	19	23
	Used	78	66	44	34	34	32
Penicillins	Not used	101	100	52	48	49	52
	Used	11	9	7	6	4	3
Cephalosporins	Not used	55	59	29	28	26	31
	Used	57	50	30	26	27	24
Aminoglycosides	Not used	88	85	44	40	44	45
	Used	24	24	15	14	9	10
Macrorides	Not used	110	108	58	54	52	54
	Used	2	1	1	0	1	1
Others	Not used	110	107	59	53	51	54
	Used	2	2	0	1	2	1
Sites of Superficial wall infection Deep wall		16	23	16	23	—	—
		43	31	43	31	—	—
Abdominal cavity Perineo-pelvic dead space Pleural cavity		33	33	—	—	33	33
		19	21	—	—	19	21
		1	1	—	—	1	1
Complication	None	88	76	46	38	42	38
	Yes	24	33	13	16	11	17
Clinical isorated	Single infection	41	44	22	20	19	24
	Mixed infection	62	53	32	30	30	23
	Unknown	9	12	5	4	4	8

Table 6 Distribution of clinical isolates

Clinical isolates	Group Drugs	Total		A		B	
		APPC	SBPC	APPC	SBPC	APPC	SBPC
Single infection		41	44	22	20	19	24
Mixed infection		62	53	32	30	30	23
Unknown		9	12	5	4	4	8
Single infection	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3	2	2	0	1
	<i>Sta. epidermidis</i>	4	1	2	1	2	0
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	0	0	0	1	0
	<i>Str. faecalis</i>	1	4	0	0	1	4
	<i>E. coli</i>	8	15	3	5	5	10
	<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0	1	0	0
	<i>Pro. morganii</i>	1	1	0	1	1	0
	<i>Klebsiella</i> sp.	2	3	2	3	0	0
	<i>Enterobacter</i> sp.	5	2	2	1	3	1
	<i>Citrobacter</i> sp.	2	0	1	0	1	0
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1	0	0	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	3	4	0	2	3
	<i>Ps. cepacia</i>	1	3	0	1	1	2
	<i>Ps. maltophilia</i>	1	0	1	0	0	0
	Other GNR.	1	3	1	2	0	1
	<i>Bacteroides fra, ss. fragilis</i>	5	4	3	2	2	2
	Other ANB.	0	1	0	1	0	0
Mixed infection	GPC. + GPC.	1	0	0	0	1	0
	GNR. + GNR.	15	11	9	3	6	8
	ANB. + ANB.	3	0	2	0	1	0
	GPC. + GNR.	8	10	5	5	3	5
	GPC. + ANB.	4	4	1	1	3	3
	GNR. + ANB.	22	25	12	20	10	5
	GPC. + GPC. + ANB.	9	3	3	1	6	2
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0	1	0	1	0
	<i>Sta. epidermidis</i>	2	1	0	1	2	0
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	4	2	2	0	2
	<i>Str. faecalis</i>	16	12	6	4	10	8
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	0	1	0	0	0
	<i>E. coli</i>	36	27	20	17	16	10
	<i>Proteus mirabilis</i>	4	3	2	1	2	2
	<i>Pro. vulgaris</i>	5	5	2	3	3	2
	<i>Pro. morganii</i>	5	5	4	3	1	2
	<i>Klebsiella</i> sp.	15	19	11	12	4	7
	<i>Enterobacter</i> sp.	9	5	6	3	3	2
	<i>Citrobacter</i> sp.	2	4	2	2	0	2
	<i>Serratia marcescens</i>	0	3	0	0	0	3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	8	5	4	9	4
	<i>Ps. fluorescens</i>	1	0	1	0	0	0
	Other GNR.	2	3	2	1	0	2
	<i>Bacteroides fra, ss. fragilis</i>	35	27	18	18	17	9
	<i>Bacteroides</i> sp.	9	12	3	7	6	5
	Other ANB.	8	5	3	5	5	0

Fig.1 Susceptibility for the clinical isolates (Group A)

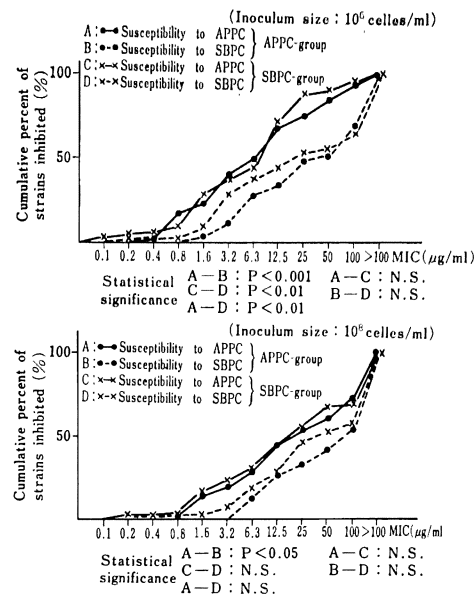


Fig.2 Susceptibility for the clinical isolates (Group B)

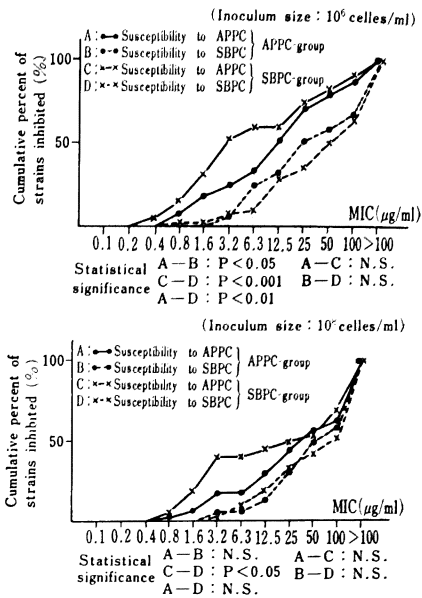


Table 7 Initial severity of clinical findings

Clinical findings	Drugs	Severity			Statistical analysis	
		++	+	—	U	$\chi^2 (\geq +)$
Redness	APPC	33	22	4	N.S.	N.S.
	SBPC	29	20	5		
Swelling	APPC	25	21	13	N.S.	N.S.
	SBPC	26	20	8		
Induration	APPC	16	20	23	N.S.	N.S.
	SBPC	15	24	15		
Pain	APPC	15	29	15	N.S.	N.S.
	SBPC	21	21	12		
Local heat	APPC	17	26	16	N.S.	N.S.
	SBPC	20	25	9		
Discharge	APPC	36	17	6	N.S.	N.S.
	SBPC	30	18	6		
Body temperature	APPC	18	27	14	N.S.	N.S.
	SBPC	13	20	21		
WBC	APPC	25	17	13	N.S.	N.S.
	SBPC	17	18	14		

Group B

Clinical findings	Drugs	Severity			Statistical analysis	
		++	+	-	U	$\chi^2 (\geq +)$
Pain	APPC	12	22	19	N.S.	N.S.
	SBPC	15	20	20		
Abdominal distension	APPC	8	11	34	+	N.S.
	SBPC	4	7	44		
Tenderness	APPC	13	28	12	N.S.	.
	SBPC	16	15	24		
Muscular defense	APPC	7	7	39	N.S.	N.S.
	SBPC	4	4	47		
Chest pain	APPC	0	1	52	N.S.	N.S.
	SBPC	0	1	54		
Cough	APPC	0	2	51	N.S.	N.S.
	SBPC	0	1	54		
Polypnoea	APPC	0	5	48	N.S.	N.S.
	SBPC	0	2	53		
X-ray	APPC	0	1	52	N.S.	N.S.
	SBPC	0	0	55		
Discharge	APPC	27	23	3	N.S.	N.S.
	SBPC	29	20	6		
Body temperature	APPC	22	24	7	.	.
	SBPC	17	20	18		
WBC	APPC	21	18	12	N.S.	N.S.
	SBPC	17	17	19		

+ : P<0.1 . : P<0.05 N.S. : Not Significant

Table 8 Overall clinical improvement judged by committee members (Group A)

Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
		Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
APPC	59	20	34	3	1	1	91.5	96.6	***	*(M)
SBPC	54	7	29	7	11	0	66.7	79.6		** (M+I) *(M+I+F)

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

Table 9 Overall clinical improvement judged by committee members (Group B)

Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
		Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
APPC	53	18	29	2	3	1	88.7	92.5	***	*(M)
SBPC	55	10	16	10	18	1	47.3	65.5		*** (M+I) ** (M+I+F)

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

+ : P<0.1 ** : P<0.01 *** : P<0.001

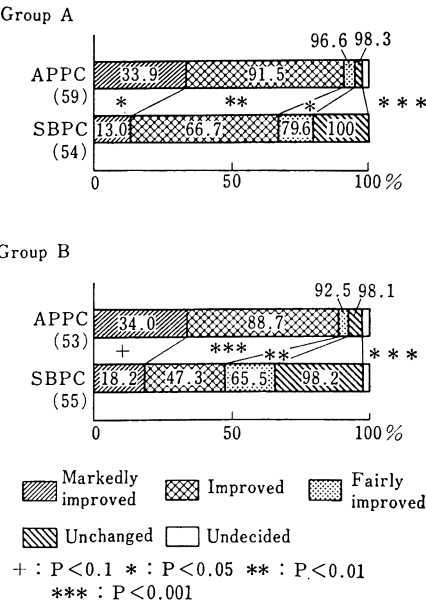
Table 10 Overall clinical improvement classified by depth of infection in Group A by committee members

Depth of infection	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
Superficial wall	APPC	16	9	7	0	0	0	100	100	**	*(M)
	SBPC	23	5	11	2	5	0	69.6	78.3		*(M+I)
Deepwall	APPC	43	11	27	3	1	1	88.4	95.3	**	*(M)
	SBPC	31	2	18	5	6	0	64.5	80.6		*(M+I)

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

+ : P<0.1 * : P<0.05 ** : P<0.01

Fig.3 Overall clinical improvement judged by committee members



分布に比べて有意の差を認め、APPC の抗菌活性が SB PC のそれよりすぐれていた。この差は APPC 投与群、SBPC 投与群とも同様の傾向であった。

2. 試験開始時の重症度

本試験開始時の症状・所見の程度（+, +, -）別に、両薬剤群間の症例構成をみると、Table 7 に示したとおり、A層では発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、排膿、体温および白血球数のいずれの所見をとっても、両薬剤群間に差を認めなかったが、B層では圧痛および体温の重症度の高いものが APPC 投与群に有意に多く認められた。しかし、その他の自発痛、膨満、筋性防御および胸部所見などでは両薬剤群間に差は認められなかった。

3. 総合臨床効果

1) 判定委員会判定

判定委員会における全般改善度の両薬剤群間の比較成績を Table 8, 9, Fig.3 に示した。A層においては APPC 投与群 59 例中、著明改善 20 例、改善 34 例、やや改善 3 例、不変 1 例、判定不能 1 例で、改善率（著明改善+改善）91.5% となり、SBPC 投与群 54 例中、著明改善 7 例、改善 29 例、やや改善 7 例、不変 11 例、すなわち改善率 66.7% に比べると、著明改善率（P<

Table 11 Overall clinical improvement classified by sites of infection in Group B by committee members

Sites of infection	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
Abdominal cavity	APPC	33	11	18	1	3	0	87.9	90.9	**	** (M+I)
	SBPC	33	6	10	7	10	0	48.5	69.7		* (M+I+F)
Perineo-pelvic dead space	APPC	19	7	10	1	0	1	89.5	94.7	**	* (M+I)
	SBPC	21	4	6	3	7	1	47.6	61.9		* (M+I+F)
Pleural cavity	APPC	1	0	1	0	0	0	1/1	1/1	—	—
	SBPC	1	0	0	0	1	0	0/1	0/1		

M: Markedly improved I: Improved F: Fairly improved

+: P<0.1 *: P<0.05 **: P<0.01

0.05), 改善率 (P<0.01) のいずれにおいても, また著明改善, 改善, やや改善, 不変の各症例の分布についても (P<0.001) 両薬剤群間に有意差が認められた。また, B層においても APPC 投与群 53 例中, 著明改善 18 例, 改善 29 例, やや改善 2 例, 不変 3 例, 判定不能 1 例で, 改善率 88.7% に対し, SBPC 投与群 55 例中, 著明改善 10 例, 改善 16 例, やや改善 10 例, 不変 18 例, 判定不能 1 例, 改善率 47.3% と比べて, 改善率においても分布においても両薬剤群間に有意差 (P<0.001) が認められた。

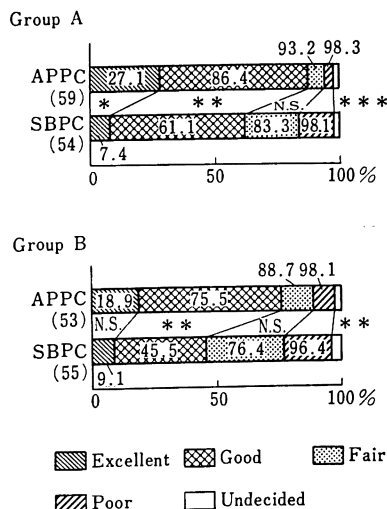
A層およびB層を感染部位別において, 両薬剤群間の全般改善度を比較した結果を Table 10, 11 に示した。A層においては, 感染の深さを表在性および筋層内を含む深在性において検討したところ, 改善率は表在性の場合 APPC 投与群 100%, SBPC 投与群 69.6% であり, 深在性の場合でも APPC 投与群 88.4%, SBPC 投与群 64.5% となり, いずれの場合も両薬剤群間に有意差 (P<0.05) を認めた。またB層においては, 感染の部位を腹腔, 会陰部死腔, および胸腔において検討したが, 改善率は腹腔内感染では APPC 投与群 87.9%, SBPC 投与群 48.5% (P<0.01), 会陰部死腔感染では APPC 投与群 89.5%, SBPC 投与群 47.6% (P<0.05) となり, いずれの場合も両薬剤群間に有意差を認めた。胸腔感染では両薬剤が投与された症例はそれぞれ 1 例にすぎず, APPC の投与された 1 例は改善, SBPC の投与された 1 例は不変と判定された。

また, 背景因子に差の認められたA層の体重, B層の圧痛および体温ならびに A, B 層の分離菌の MIC について, これらの因子の偏りが全般改善度の評価に影響を及ぼしているかどうかについて検討を行なった結果は

Table 12~15 に示したとおりである。すなわち, A層の体重別の全般改善度についてみると, 体重の各層別の改善度に統計的な有意差は認められず (KRUSKAL-WALLIS H-test) さらにこれらを APPC 投与群, SBPC 投与群のそれぞれでみても有意差を認めなかった (H-test)。他の圧痛, 体温および分離菌の MIC についても各層別の改善度に有意差を認めず, これら背景因子の分布の偏りは全般改善度に影響を及ぼすものではなかった。

一方, 分離菌別に全般改善度を検討した結果を Table 16, 17 に示した。Pseudomonas aeruginosa および Bacteroides fragilis の単独菌感染群ならびにグラム陰

Fig. 4 Overall clinical effectiveness judged by surgeons



*: P<0.05 **: P<0.01 ***: P<0.001
N.S.: Not Significant

Table 12 Overall clinical improvement classified by body weight in Group A

Body weight (kg)	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
~39	APPC	3	2	1				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	4		3	0	1		75	75		
40~49	APPC	12	3	7	2			83.3	100	N.S.	N.S.
	SBPC	25	4	12	4	5		64	80		
50~59	APPC	31	8	20	1	1	1	90.3	93.5	.	N.S.
	SBPC	21	3	11	2	5		66.7	76.2		
60~69	APPC	8	5	3				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	3		3				100	100		
70~	APPC	5	2	3				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	1			1			0	100		
Total	APPC	59	20	34	3	1	1	91.5	96.6	***	*(M) **(M+I) *** (M+I+F)
	SBPC	54	7	29	7	11	0	66.7	79.6		

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

* : P<0.05 ** : P<0.01 ***P<0.001

KRUSKAL-WALLIS H-test

APPC : N.S.

SBPC : N.S.

Table 13 Overall clinical improvement classified by severity of tenderness in Group B

Tenderness	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
++	APPC	13	6	5	1	1		84.6	92.3	**	N.S.
	SBPC	16	2	6	2	6		50	75		
+	APPC	28	10	15	1	2		89.3	92.9	N.S.	N.S.
	SBPC	15	3	7	3	2		66.7	86.7		
-	APPC	8	1	7				100	100	**	**(M+I) *(M+I+F)
	SBPC	21	4	3	5	9		33.3	57.1		
Unknown	APPC	4	1	2			1	75	75	N.S.	N.S.
	SBPC	3	1			1	1	33.3	33.3		
Total	APPC	53	18	29	2	3	1	88.7	92.5	***	*** (M+I) ** (M+I+F)
	SBPC	55	10	16	10	18	1	47.3	65.5		

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

* : P<0.05 **P<0.01 ***P<0.01

KRUSKAL-WALLIS H-test

APPC : N.S.

SBPC : N.S.

Table 14 Overall clinical improvement classified by severity of body temperature in Group B

Body temperature (°C)	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
38.0~	APPC	16	5	8	2	1		81.3	93.8	N.S.	*(M+I)
	SBPC	13	2	3	4	3	1	38.5	69.2		
37.0~37.9	APPC	30	9	19	0	1	1	93.3	93.3	**	*** (M+I) *(M+I+F)
	SBPC	23	4	7	4	8		47.8	65.2		
~36.9	APPC	7	4	2	0	1		85.7	85.7	N.S.	N.S.
	SBPC	19	4	6	2	7		52.6	63.2		
Total	APPC	53	18	29	2	3	1	88.7	92.5	***	*** (M+I) ** (M+I+F)
	SBPC	55	10	16	10	18	1	47.3	65.5		

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

KRUSKAL-WALLIS-H-test

APPC : N.S.

SBPC : N.S.

Table 15 Overall clinical improvement classified by MIC in inoculum size 10⁶ cells/ml

	MIC (μg/ml)	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
				Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
Group-A	≤25	APPC	36	10	23	1	1	1	91.7	94.4	*	N.S.
		SBPC	23	2	15	2	4		73.9	82.6		
	≥50	APPC	12	3	7	2			83.3	100	N.S.	N.S.
		SBPC	20	3	11	2	4		70.0	80.0		
Group-B	≤25	APPC	32	11	17	1	2	1	87.5	90.6	N.S.	** (M+I)
		SBPC	16	5	1	5	4	1	37.5	68.8		
	≥50	APPC	13	5	6	1	1		84.6	92.3	*	N.S.
		SBPC	26	3	10	4	9		50.0	65.4		

M : Markedly improved I : Improved

* : P<0.05 ** : P<0.01

Group A

APPC(≤25) : APPC(≥50) N.S.

SBPC(≤25) : SBPC(≥50) N.S.

Group B

APPC(≤25) : APPC(≥50) N.S.

SBPC(≤25) : SBPC(≥50) N.S.

Table 16 Overall clinical improvement classified by clinical isolates (single infections)

Strains	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M+I	M+I+F	U	χ^2
<i>Staphylococcus</i> sp.	APPC	6	3	3				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	4	1	2		1		75	75		
<i>Streptococcus</i> sp.	APPC	2		2				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	4		1	1	2		25	50		
<i>E. coli</i>	APPC	8	2	4	1	1		75	87.5	N.S.	N.S.
	SBPC	15	3	7	2	3		66.7	80		
<i>Klebsiella</i> sp.	APPC	2		2				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	3		2	1			66.7	100		
<i>Enterobacter</i> sp.	APPC	5	3	2				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	2		1	1			50	100		
<i>Proteus</i> sp.	APPC	1		1				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	2		1		1		50	50		
<i>Pseudomonas</i> sp.	APPC	8	3	5				100	100	**	*(M+I)
	SBPC	6		2	3	1		33.3	83.3		
Other GNR.	APPC	4	3	1				100	100	N.S.	N.S.
	SBPC	3		3				100	100		
<i>Bacteroides</i> fra. ss. <i>fragilis</i>	APPC	5	2	3				100	100	.	N.S.
	SBPC	4		1	1	2		33.3	50		
Other ANB.	APPC	0						—	—	—	—
	SBPC	1	1					100	100		
Total	APPC	41	16	23	1	1		95.1	97.6	***	*(M) *** (M+I) *(M+I+F)
	SBPC	44	5	20	9	10		56.8	77.3		

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved

. : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

性桿菌＋嫌気性菌の2種の混合感染の群において、いずれも有意の差で APPC 投与群の全般改善度は SBPC 投与群のそれに比べてすぐれていた。

細菌学的効果は、試験開始前に菌検索が実施されたのうち、薬剤投与中、または投与終了時にも菌検索が行なわれ、その消長を追跡し得た症例ならびに排膿が消失して創が閉鎖し、菌消失と判定された症例、すなわちA層 94 例(APPC 投与群 50 例、SBPC 投与群 44 例)、B 層 81 例(APPC 投与群 44 例、SBPC 投与群 37 例)について両薬剤群間の成績が比較された。

まず、分離菌の種類に関係なく、先に述べた基準により総合的に判定された細菌学的効果は Table 18, 19 に示すとおり、A層においては APPC 投与群 90%、SBPC 投与群 50% の細菌消失率であり (P<0.001)、B

層においては APPC 投与群 79.5%、SBPC 投与群 51.4% の消失率であり (P<0.05)、いずれの層においても両薬剤群間の細菌消失率に有意差を認めた。

各菌種別に、それぞれの菌が消失した頻度を Table 20 に示した。*Pseudomonas aeruginosa* においては APPC 投与群 20 株中 17 株、SBPC 投与群 11 株中 5 株が消失しており、APPC 投与群に消失率の高い傾向を認め、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌、なかでも *E.coli*、*Klebsiella pneumoniae* あるいは嫌気性菌 *Bacteroides fragilis* などにおいても APPC 投与群に高い消失率を認めたが、有意差は認められなかった。

2) 主治医判定

主治医により判定された臨床効果を Table 21, 22, Fig.4 に示した。A層においては APPC 投与群 59 例

Table 17 Overall clinical improvement classified by clinical isolates (mixed infections)

Mixed infection	Drugs	No. of cases	Overall clinical improvement					Improvement rate (%)		Statistical analysis	
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Undecided	M + I	M + I + F	U	χ^2
GPC.+GPC.	APPC	1		1				100	100	—	—
	SBPC	0						—	—		
GNR.+GNR.	APPC	15	6	7	2			86.7	100	N.S.	N.S.
	SBPC	11	3	7		1		90.9	90.9		
ANB.+ANB.	APPC	3		3				100	100	—	—
	SBPC	0						—	—		
GPC.+GNR.	APPC	8	1	6			1	87.5	87.5	N.S.	N.S.
	SBPC	10	1	4	1	3	1	50	60		
GPC.+ANB.	APPC	4		3	1			75	100	N.S.	N.S.
	SBPC	4	1	1	1	1		50	75		
GNR.+ANB.	APPC	22	7	12	1	2		86.4	90.9	*	N.S.
	SBPC	25	4	10	3	8		56	68		
GPC.+GNR.+ANB.	APPC	9	4	3		1	1	77.8	77.8	N.S.	N.S.
	SBPC	3		1	1	1		33.3	66.7		
Total	APPC	62	18	35	4	3	2	85.5	91.9	**	** (M+I)
	SBPC	53	9	23	6	14	1	60.4	71.7		** (M+I+F)

M : Markedly improved I : Improved F : Fairly improved
* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

Table 18 Bacterial response of clinical isolates judged by committee members (Group A)

Drugs	No. of cases	Clinical isolates				Rate of eradication (%)	Statistical analysis χ^2
		Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted		
APPC	50	45	2	2	1	90	***
SBPC	44	22	6	10	6	50	

*** : P<0.001

Table 19 Bacterial response of clinical isolates judged by committee members (Group B)

Drugs	No. of cases	Clinical isolates				Rate of eradication (%)	Statistical analysis χ^2
		Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted		
APPC	44	35	2	2	5	79.5	*
SBPC	37	19	4	11	3	51.4	

* : P<0.05

Table 20 Bacterial responses

Clinical isolates		APPC (%)	SBPC (%)	Statistical analysis χ^2
GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	3/ 4 (75)	1/ 3 (33.3)	
	<i>Sta. epidermides</i>	6/ 6 (100)	0/ 2 (0)	
	<i>Streptococcus</i> sp.	3/ 3 (100)	2/ 4 (50)	
	<i>Str. faecalis</i>	14/ 17 (82.4)	12/ 16 (75)	
	GPC Total	26/ 30 (86.7)	15/ 25 (60)	
GPR	<i>Corynebacterium</i> sp.	1/ 1	—	—
GNR	<i>E. coli</i>	33/ 44 (75)	25/ 42 (59.5)	
	<i>Proteus mirabilis</i>	2/ 4 (50)	2/ 4 (50)	
	<i>Pro. vulgaris</i>	4/ 5 (80)	4/ 5 (80)	
	<i>Pro. morganii</i>	6/ 6 (100)	3/ 6 (50)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	15/ 17 (88.2)	14/ 22 (63.6)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	11/ 14 (78.6)	6/ 7 (85.7)	
	<i>Citrobacter</i> sp.	4/ 4 (100)	3/ 4 (75)	
	<i>Serratia marcescens</i>	1/ 1 (100)	1/ 3 (33.3)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17/ 20 (85)	5/ 11 (45.5)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	3/ 3 (100)	3/ 3 (100)	
	Other GNR	3/ 3 (100)	5/ 6 (83.3)	
GNR Total		99/ 121(81.8)	71/ 113(62.8)	**
ANB	<i>Bacteroides fra. ss fragilis</i>	32/ 40 (80)	19/ 31 (61.3)	
	<i>Bacteroides</i> sp.	9/ 9 (100)	7/ 12 (58.3)	
	Other ANB	6/ 8 (75)	5/ 6 (83.3)	
	ANB Total	47/ 57 (82.5)	31/ 49 (63.3)	*
Total		173/ 209(82.8)	117/ 187(62.6)	***

+ : P<0.1 * : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

Table 21 Overall clinical effectiveness judged by surgeons (Group A)

Drugs	No. of cases	Overall clinical effectiveness					Efficacy rate (%)		Statistical analysis	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	E+G	E+G+F	U	χ^2
APPC	59	16	35	4	3	1	86.4	93.2	***	*(E)
SBPC	54	4	29	12	8	1	61.1	83.3		** (E+G)

E : Excellent G : Good F : Fair

* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

中著効 16 例，有効 35 例，やや有効 4 例，無効 3 例，不明 1 例と有効率（著効＋有効）86.4％となるのに対し，SBPC 投与群では 54 例中著効 4 例，有効 29 例，やや有効 12 例，無効 8 例，不明 1 例と有効率 61.1％となり，両薬剤群間の有効率に有意差が認められた。B 層においても APPC 投与群 53 例中著効 10 例，有効 30 例，やや有効 7 例，無効 5 例，不明 1 例で，有効率は 75.5％，SBPC 投与群では 55 例中，著効 5 例，有

効 20 例，やや有効 17 例，無効 11 例，不明 2 例で，有効率は 45.5％となり，ここにおいても両薬剤群間の有効率に有意差が認められた。

臨床効果，副作用などを総合的に判断し，他の薬剤の使用経験を基にして主治医によって判定された有用性は Table 23, 24 に示すとおりで，A 層，B 層のいずれの満足度においても両薬剤群間に有意差を認めた。

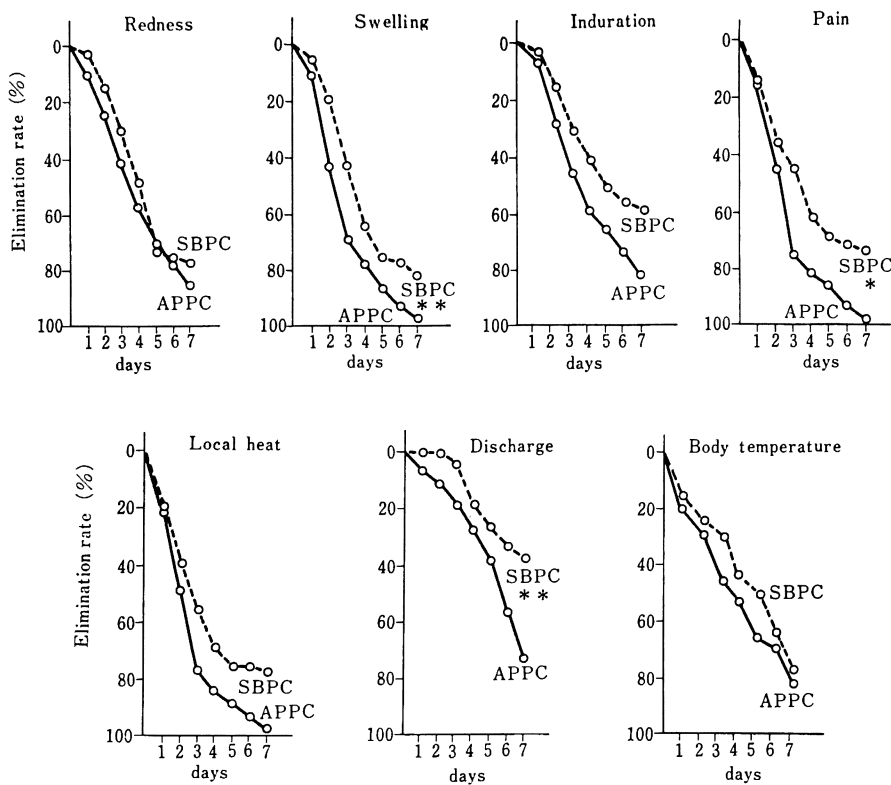
3) 症状・所見，検査成績の改善度

Table 22 Overall clinical effectiveness judged by surgeons (Group B)

Drugs	No. of cases	Overall clinical effectiveness					Efficacy rate (%)		Statistical analysis	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	E+G	E+G+F	U	χ^2
APPC	53	10	30	7	5	1	75.5	88.7	**	**(E+G)
SBPC	55	5	20	17	11	2	45.5	76.4		

E: Excellent G: Good F: Fair
**: P<0.01

Fig. 5 Time course of elimination rates in clinical findings (Group A)



*: P<0.05, **: P<0.01

症状・所見ならびに検査成績の経過から、消失あるいは改善に要した日数別に両薬剤群間の比較を行った成績を Table 25, 26 に示した。A 層においては、排膿（7 日）、腫脹（3 日、7 日）、硬結（7 日）、疼痛（3 日、7 日）、熱感（7 日）の症状・所見の消失例が有意の差で APPC 投与群において多く認められた。また、B 層においても、すべての症状・所見において消失、改善の例が有意の差で APPC 投与群に多く認められた。

一方、これらの症状・所見ならびに検査成績の消失あるいは改善までの日数を見ると Fig. 7, 8 に示すとおりで、A 層においては排膿、腫脹、疼痛、熱感、B 層にお

いては排膿、筋性防御、圧痛、体温の各症状・所見の消失までの日数が APPC 投与群に有意の差で速いことが認められた^{14,15)}。

また、これらの症状・所見ならびに検査成績について、おのおの症例の抱括的な改善度として、各判定日における症状・所見の改善度の平均値の比較において評価した結果は Table 27 に示したとおりで、A 層では 3 日、7 日、B 層では各判定日のいずれにおいても、両薬剤群間に有意差を認めた。

4. 副作用

全症例を対象に判定委員会において、副作用の有無お

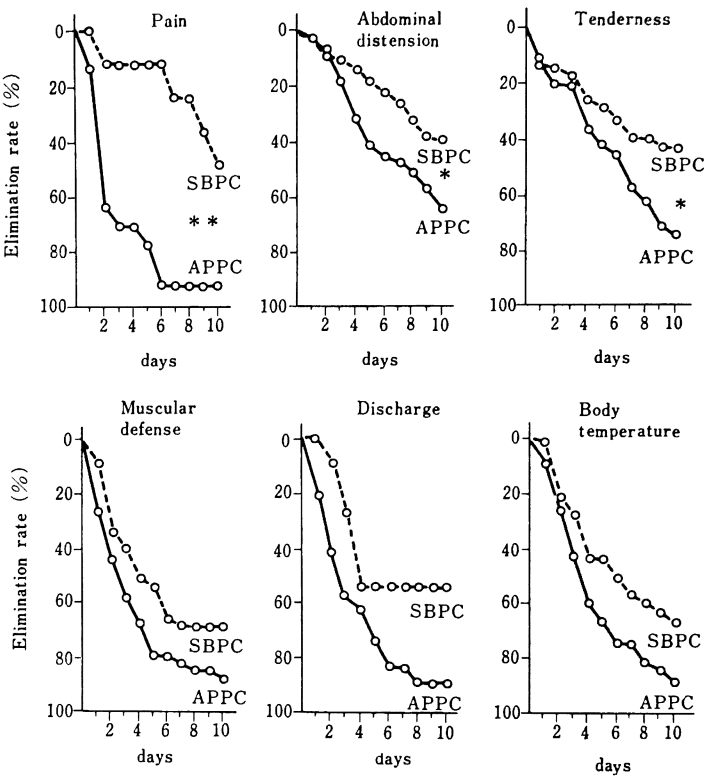
Table 23 Overall clinical usefulness judged by surgeons (Group A)

Drugs	No. of cases	Overall clinical usefulness						Rate of usefulness		Statistical analysis	
		Completely satisfied	Satisfied	Fairly satisfied	Not satisfied	Intolerable	Not clear	C+S	C+S+F	U	χ^2
APPC	59	11	35	8	3	0	2	78.0	91.5	***	+(C)
SBPC	54	3	25	15	9	1	1	51.9	79.6		** (C+S)

C : Completely satisfied S : Satisfied F : Fairly satisfied

+ : P<0.1 ** : P<0.01 *** : P<0.001

Fig.6 Time course of elimination rates in clinical findings (Groups B)



* : P<0.05, ** : P<0.01

よび臨床検査異常値出現の有無について判定し、概括安全度を検討した結果を Table 28 に示した。APPC 投与群では 136 例中 3 例、SBPC 投与群では 134 例中 18 例が副作用発現例と判定され、両薬剤群間に有意差が認められた。しかし、これらを副作用症状、臨床検査値別に発生頻度を検討した結果では、GPT 上昇例が SBPC 投与群に有意に多く認められた以外、他の症状、臨床検査異常値発生件数に差は認められなかった。

主治医により副作用ありと判定された症例は Table 29 に示すとおりで、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

III. 総括ならびに考按

全国 99 施設が共通の実施要綱に従い、術後感染症を対象に APPC と SBPC の有効性および安全性について well-controlled study により客観的に比較検討した。

Table 24 Overall clinical usefulness judged by surgeons (Group B)

Drugs	No. of cases	Overall clinical usefulness						Rate of usefulness(%)		Statistical analysis	
		Completely satisfied	Satisfied	Fairly satisfied	Not satisfied	Intolerable	Not clear	C+S	C+S+F	U	χ^2
APPC	53	9	29	6	7	0	2	71.7	83	**	**(C+S)
SBPC	55	4	18	18	12	1	2	40	72.7		

C : Completely satisfied S : Satisfied F : Fairly satisfied

** : $P < 0.01$

Table 25 Comparison of the elimination rates in clinical findings (Group A)

Findings	Days after start of treatment	APPC			SBPC			Statistical analysis ^{a)}		
		E ^{a)}	I ^{b)}	U ^{c)}	E	P	U	U-test	χ^2 -test	
									E	E+P
Discharge	3	10	21	24	3	21	26			
	5	21	20	13	14	16	21	+		+
	7	40	10	4	19	12	19	***	***	***
Redness	3	23	22	10	16	16	17			+
	5	39	14	2	36	6	7			
	7	47	6	2	38	5	6			
Swelling	3	32	11	3	20	18	8	*	*	
	5	40	5	1	35	8	3			
	7	45	1	0	38	6	2	*	*	
Induration	3	18	8	10	13	10	16			
	5	24	7	5	21	7	11			
	7	30	4	2	24	6	10	*	*	*
Pain	3	33	5	6	19	11	12	**	**	
	5	38	2	4	29	8	5	+	+	
	7	43	0	1	31	8	3	**	**	
Local heat	3	33	4	6	26	10	9	+	+	
	5	38	3	2	35	8	2			
	7	42	1	0	35	7	3	**	*	
Body temperature	3	27	8	12	18	4	11			
	5	28	6	8	19	6	9			
	7	31	2	5	22	3	1			
	last	36	4	5	25	4	4			
WBC	last	26	9	7	16	6	13	+		+

a) E: Eliminated (++) or + → -)

a) I: Improved (++) → +)

c) U: Unchanged

a) *** : $P < 0.001$, ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$, + : $P < 0.1$

Table 26 Comparison of the elimination rates in clinical findings (Group B)

Findings	Days after start of treatment	APPC			SBPC			Statistical analysis ^{d)}		
		E ^{a)}	I ^{b)}	U ^{c)}	E	P	U	U-test	χ^2 -test	
									E	E+P
Discharge	3	9	14	27	5	12	32	+	•	
	5	21	12	18	9	20	21		•	
	7	24	9	17	13	23	14	+	•	
	10	33	5	12	20	17	13		•	
Pain	3	20	6	8	14	5	16	+		+
	5	27	4	3	19	3	13	•	+	•
	7	28	2	4	24	3	8	•	+	+
	10	30	2	2	24	3	8			
Abdominal distension	3	12	1	6	3	2	6	•	+	
	5	14	3	2	6	1	4			
	7	16	0	3	6	1	4			
	10	17	0	2	6	2	3			
Tenderness	3	18	7	16	9	5	17	+	+	
	5	28	4	9	14	5	12			
	7	31	4	6	18	5	8	•	•	
	10	37	1	3	21	4	6			
Muscular defense	3	10	2	2	1	2	5	**	•	+
	5	11	2	1	1	2	5	**	•	•
	7	13	0	1	2	3	3	**	**	
	10	13	0	1	4	2	2	•	+	
Body temperature	3	19	9	19	15	7	19	•	+	
	5	25	7	13	17	6	17			
	7	32	4	8	19	7	11			
	10	27	3	4	11	3	11			
	last	34	4	8	17	7	17			
WBC	last	27	9	5	17	6	14	•		•

a) E: Eliminated (++) or + → -)

d) I: Improved (++) → +)

c) U: Unchanged

d) ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05, +: P<0.1

APPC は *Pseudomonas aeruginosa* を始めとするグラム陰性桿菌に対してとくにすぐれた抗菌力をもち、かつ、グラム陽性球菌や嫌気性菌に対しても抗菌力を有する広範囲スペクトラム注射用ペニシリンである。

術後感染症は、手術創に直接関係するもの、手術創に関係なく起きる尿路感染、肺感染などの創外感染あるいは敗血症などの全身性感染症などその現われ方は多様性を示すものである¹⁶⁻¹⁸⁾。また起炎菌もグラム陽性球菌から、*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌、さらに嫌気性菌にまで及び、その治療には広域スペクトラ

ム抗生物質が選択される^{19,20)}が、APPC はその目的にかなう新しいペニシリン製剤である。

外科領域における術後感染症に対する化学療法の比較試験は、まだその数が少なく、標準化された試験方法もないが、先に実施した術後感染症に対する Cefotiam (SCE-963) と Cefazolin の比較試験²¹⁾および外科感染症に対する化学療法剤の評価法に関する研究²²⁾などの経験に立脚して、本比較試験を検討した。すなわち、薬効比較上の便宜のため、対象をできるだけ均一化するために今回は対象を手術創に直接関係のある術後創感染症と、腹腔内手術後の腹膜炎および術後死腔感染症に限定

Table 27 Comparison on average of elimination rates of findings

Group	Days after start of trial	APPC (59) mean ^{a)} ± s.e.	SBPC (54) mean ± s.e.	Student's T-test
A	3	0.98 ± 0.06	0.78 ± 0.06	*
	5	1.20 ± 0.06	1.06 ± 0.06	N.S.
	7	1.36 ± 0.04	1.12 ± 0.06	**

Group	Days after start of trial	APPC mean ± s.e.	SBPC mean ± s.es	Student's T-test
B	3	0.72 ± 0.06	0.46 ± 0.06	**
	5	0.96 ± 0.06	0.62 ± 0.06	**
	7	1.02 ± 0.06	0.76 ± 0.06	**
	10	1.14 ± 0.06	0.82 ± 0.06	**

a) Avarage of elimination rates of findings in each case
(No. of eliminated findings/No. of observed findings)
* : P<0.05 ** : P<0.01 N.S. : Not Significant

Table 28 Side effect (Cases adopted by committee members)

Drugs		APPC	SBPC	Statistical analysis
No. of cases		136	134	
Clinical symptoms	No. of cases without side effect	134(98.5)	127(94.8)	N.S.
	No. of cases with side effect	2(1.5)	7(5.2)	
	Drug fever	1(0.7)	1(0.7)	N.S.
	Eruption	0	2(1.5)	N.S.
	Erythema	0	1(0.7)	N.S.
	Headache	0	1(0.7)	N.S.
	Fatigue	0	1(0.7)	N.S.
	Disoder	1(0.7)	0	N.S.
	Nausea	1(0.7)	0	N.S.
	Anorexia	0	1(0.7)	N.S.
	Diarrhea	0	1(0.7)	N.S.
	Anemia	0	1(0.7)	N.S.
Laboratory findings	No. of with normal value	135(99.3)	121(90.3)	**
	No. of with abnormal value	1(0.7)	13(9.7)	
	Eosinophlia	0	3(2.2)	N.S.
	Neutropenie	0	1(0.7)	N.S.
	Decrease of WBC	0	1(0.7)	N.S.
	Elevation of GOT	1(0.7)	7(5.5)	+
	Elevation of GPT	1(0.7)	8(6.0)	*
	Elevation of AL-P	0	2(1.5)	N.S.
	Elevation of BUN	0	1(0.7)	N.S.

+ : P<0.1 * : P<0.05 ** : P<0.01 N.S. : Not Significant

Table 29 Side effect (Cases adopted by surgeons)

Drugs		APPC	SBPC	Statistical analysis
No. of cases		136	134	
Clinical symptoms	No. of cases without side effect	134(98.5)	127(94.8)	N.S.
	No. of cases with side effect	2(1.5)	7(5.2)	
	Drug fever	1(0.7)	1(0.7)	N.S.
	Eruption	0	2(1.5)	N.S.
	Erythema	0	1(0.7)	N.S.
	Headache	0	1(0.7)	N.S.
	Fatigue	0	1(0.7)	N.S.
	Disoder	1(0.7)	0	N.S.
	Nausea	1(0.7)	0	N.S.
	Anorexia	0	1(0.7)	N.S.
	Diarrhea	0	1(0.7)	N.S.
	Anemia	0	1(0.7)	N.S.
Laboratory findings	No. of with normal value	135(99.3)	129(96.3)	N.S.
	No. of with abnormal value	1(0.7)	5(3.7)	
	Eosinophilia	0	1(0.7)	N.S.
	Decrease of WBC	0	1(0.7)	N.S.
	Elevation of GOT	1(0.7)	2(1.5)	N.S.
	Elevation of GPT	1(0.7)	3(2.2)	N.S.
	Elevation of AL-P	0	2(1.5)	N.S.

N.S. : Not Significant

し、それぞれを分離して比較することとした。

一方、対照薬剤としては、APPCと同様 *Pseudomonas* sp. を含めたグラム陰性桿菌ならびにグラム陽性球菌に抗菌力を示し、術後感染症の治療に一般的に広く用いられている SBPC^{23~26)} を選択した。薬剤の投与量については、APPC は *in vitro* の抗菌力がすぐれていること、外科領域における感染症に対する open trial の治験成績からみて、1日 2g が常用量と考えられていること、これに対し SBPC は *Pseudomonas* sp. に対する抗菌力および *in vitro* の抗菌スペクトラムが APPC より数等劣ることと、最近の術後感染症とくに *Pseudomonas* sp. 感染症に対し一般的に1日 10g が使用されていることから、1日投与量を APPC は 2g、SBPC は 10g とし、この両者の薬効を比較することとした。

薬剤の比較試験の実施にあたっては、患者に対する投与薬剤の選択を許さず、かつ効果、副作用、有用性の判定に際して、主治医、患者双方の先入観念が介入することを防止した二重盲検法が得られた成績を客観的に分析しうることから広く行なわれている。しかし、今回のAPPCとSBPCの比較試験では両薬剤の重量の著差、バイアル振盪時の感触と発声音の差、溶液の着色の差などのために両薬剤の識別不能性を保持することは困難であった。したがって本比較試験は、包装薬剤の外装および

重量を同一化して、完全に識別不能とし、患者に対する投与薬剤の選択に際しての主治医の主観を除去したうえ、無作為に割付けられた投与順序に従って、APPC、SBPCのいずれかの薬剤を投与する、いわゆる well-controlled study に従った。また、薬剤投与後の臨床症状・所見の観察は過去に実施した Cefotiam と Cefazolin の比較試験²¹⁾の場合に準じて経過を追跡したが、この際、主治医によって記載された症状経過表はコントローラーのもとに送付され、コントローラーにより薬剤番号と主治医の効果判定記載部分をあらかじめ取り除かれた調査表とし、これを判定委員会に提出した。判定委員会はあらかじめ設けられた一定の基準に従い、層別の確認、全般改善度、細菌学的効果、概括安全度について判定した。すなわち、得られた比較試験の成績に客観性をもたせ、かつ偏りの生じないよう配慮した。

本比較試験において APPC が投与されたもの 136 例、SBPC が投与されたもの 134 例、総数 270 例であって、これら全例について両薬剤の安全性が評価された。また、あらかじめ定められた除外条件に 49 例が該当したため、これを除いた 221 例 (APPC 投与群 112 例、SBPC 投与群 109 例) について、両薬剤群間における患者の背景因子、判定された効果の比較が行なわれた。

患者の背景因子を比較検討した結果では、体重の分布

において、A層のAPPC投与群に50kg以上の症例が多く有意差が認められた以外、性別、年齢、体重(B層)、術後感染症の発生日数、術後本試験薬剤投与までの日数、外科的処置の有無、試験薬剤投与前の化学療法、感染症の部位、併用薬剤の有無などすべてにおいて、両薬剤群間に有意差は認められなかった。一方、起炎菌についてみても、単独感染または混合感染の頻度、および菌種別出現頻度には両薬剤群間に有意差は認められなかった。しかし、混合感染の場合は最大のMICを示す菌を取り上げたが、各症例における分離菌のMICの累積分布を比較した場合、有意の差でAPPCに対する感受性が優っていた。また、試験開始時の症状・所見の重症度についてみると、B層の圧痛および体温でAPPC投与群の方に重症度の高い症例が有意に多く認められた。

判定委員会による全般改善度すなわち著明改善、改善、やや改善、不変、判定不能と判定された各症例構成を両薬剤群間で比較したところ、A層、B層のいずれの層においてもAPPC投与群に著明改善、改善例が多く、一方、SBPC投与群には不変例が多数存在し、両薬剤群間で、その分布に有意差が認められた。また、著明改善、改善を一括した改善率(A層:APPC投与群71.5%、SBPC投与群66.7%、B層:APPC投与群88.7%、SBPC投与群47.3%)において、いずれも両薬剤群間に有意差が認められ、APPCによる全般改善度がSBPCのそれよりもすぐれている成績が得られた。

感染症をA層では表在性および筋層を含む深在性に、B層では胸腔、腹腔、会陰部死腔と部位別に大別して全般改善度を比較した場合も、同様に両薬剤群間のそれぞれに有意差が認められ、いずれの部位においてもAPPCの全般改善度がSBPCのそれに優っていた。

また、背景因子に差の認められた体重(A層)、起炎菌のMIC(A層およびB層)、圧痛および体温(B層)のそれぞれについて、背景因子別に全般改善度の両薬剤群間の比較を行なったが、これらの因子はいずれもAPPC投与群、SBPC投与群の全般改善度の評価に影響を及ぼしているとは考えられず、APPC投与群に体重の重い症例が多いことは、むしろ体重当たりのAPPC投与量が少なくなること、圧痛および体温の重症度の高い症例がAPPC投与群に多いことはAPPC投与群に不利な条件であり、上述のMICの差についてもAPPCの1日投与量は2gであるのに対し、SBPCの1日投与量10gと薬剤投与量に大きな差があり、MICの差は投与量の差で充分埋め得ると考えられるので、本試験の妥当性をそこなうものではないと思われる。

試験開始前の病巣材料より起炎菌と推定し得る細菌を

分離した症例は総数175例(A層:APPC投与群50例、SBPC投与群44例、B層:APPC投与群44例、SBPC投与群37例)であり、これらの症例のうち薬剤投与中および投与後も細菌学的検査が実施されて、治療に伴う起炎菌の消長を追跡したもの、また、排膿の消失などにより、細菌消失と推定し得たものについて、細菌学的効果が判定されたが、細菌消失率(A層:APPC投与群90%、SBPC投与群50%、B層:APPC投与群79.5%、SBPC投与群51.4%)において両薬剤群間に有意差が認められた。なお、個々の菌種別の細菌学的効果を両薬剤群間で比較したが、*Streptococcus faecalis*、*E.coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Bacteroides fragilis*などはSBPC投与群に比べてAPPC投与群に高い消失率を認めたものの、有意差は認められなかった。

一方、これら分離菌別に全般改善度を検討した結果*Pseudomonas aeruginosa*および*Bacteroides fragilis*の単独菌感染の群ならびにグラム陰性桿菌+嫌気性菌の2種の混合感染の群において、いずれもAPPC投与群の全般改善度が有意の差ですぐれていた。これらの事実は上述の細菌学的効果と併せ、APPCの強い抗菌力、なかでもグラム陰性桿菌、とくに*Pseudomonas aeruginosa*に強い抗菌力を示すという*in vitro*の結果を臨床成績の上でよく反映しているものと考えられる。

主治医による臨床効果の判定は、有効率においてA層:APPC投与群86.4%、SBPC投与群61.1%、B層:APPC投与群75.5%、SBPC投与群45.5%となり、両薬剤群間に有意差を認め、判定委員会における全般改善度とよく一致していた。有用性判定においても臨床効果が反映されて、A層、B層ともにSBPC投与群に比べて、APPC投与群においてその有用性が有意に高かった。

それぞれ個々の症状・所見ならびに検査成績の改善度について検討した結果、症状・所見の消失率でみても、消失に要する日数でみても、APPC投与群が有意に優る成績であり、またこれら症状・所見ならびに検査成績のすべてを総合的に検討しても、各判定日においてAPPC投与群が有意に優っており、全般改善度判定の結果を裏付けるものと考えられた。

臨床検査値異常を含む副作用の発現頻度の比較では、主治医により副作用ありと判定された症例数に両薬剤群間、有意差を認めなかった。しかし、判定委員会で個々の副作用ならびに臨床検査異常値出現例について検討した結果では、GPT上昇を指摘された例がSBPC投与群に有意に多く認められたが、その他の副作用、臨床検査異常値出現頻度に有意差は認められなかった。

以上の結果から、術後感染症の治療に 対し、APPC 1 日量 2g 投与は SBPC 1 日量 10g 投与に優る臨床効果を発揮すると考えられる。一方、SBPC 1 日投与量は比較的少量投与であるのに対し、APPC の 1 日量は少なく、SBPC 投与群に副作用がやや高率に発現したのはこのためとも考えられる。すなわち、今回の比較試験の結果からみて、その抗菌スペクトラムが広く、かつ抗菌力もすぐれているので、すでに広く評価を得ている SBPC に比べて、術後感染症に対する APPC のすぐれた有用性は明らかで、すでに本剤について得られている外科領域における臨床成績とともに高く評価できる薬剤と考えられる。

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, 1976
- 2) KOMATSU, T.: PC-904, a new semisynthetic penicillin-*in vitro* and *in vivo* activities. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A. Sept., 1975
- 3) 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 II。PC-904, 1977
- 4) 石山俊次, 坂部 孝, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 大橋 満, 村田郁夫, 松山博昭, 水足裕子: 外科における PC-904 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26, S-2: 394~400, 1978
- 5) 柴田清人, 由来二郎, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木一也, 鈴木芳太郎, 恵美奈 実, 土井孝司, 石川周, 高岡哲郎: 外科領域における PC-904 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26, S-2: 401~406, 1978
- 6) 上田隆美, 森本 健, 平尾 智, 藤本幹夫, 酒井克治, 石羽弥右衛門, 川畑徳幸, 沢田 晃, 佐々木武也, 政田明德, 吉友睦彦, 島田 脩: 外科領域における PC-904 の臨床試用成績。Chemotherapy 26, S-2: 407~412, 1978
- 7) 石井哲也, 横山 隆, 竹田真円, 市川 徹, 岸明宏, 中井志郎: 外科領域における PC-904 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26, S-2: 413~416, 1978
- 8) 山本泰寛, 古原 清, 山本 博, 為末紀之, 志村秀彦: 外科領域における PC-904 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26, S-2: 417~424, 1978
- 9) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 10) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法の改訂について。Chemotherapy 22, 1126~1128, 1974
- 11) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences, p. 116~127, McGraw-Hill. Kogakusha
- 12) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences, p. 104~111, McGraw-Hill, Kogakusha
- 13) SIEGEL, S.: Nonparametric statistics for the behavioral sciences, p. 26~104, McGraw-Hill, Kogakusha
- 14) PETO, R.; M. C. PIKE, P. ARMITAGE & N. E. BRESLOW.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br. J. Cancer* 34: 585~612, 1976
- 15) PETO, R.; M. C. PIKE, P. ARMITAGE & N. E. BRESLOW.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br. J. Cancer* 35: 1~39, 1977
- 16) 村山篤篤, 相川直樹, 馬場正三, 石引久弥, 阿部令彦, 富岡 一, 内田 博, 吉崎 聰: 大腸手術後感染症と術前抗生物質投与について: Bacteroides の役割。Chemotherapy 23: 3798~3805, 1975
- 17) 中山一誠: 最近の術後感染症と対策。日本医事新報 2844: 13~19, 1979
- 18) 山田好則, 石引久弥: 術後感染症の化学療法。治療学 3: 179~184, 1979
- 19) 品川長夫, 石川 周, 由良二郎, 柴田清人: 術後感染症の変遷。外科治療学 40: 23~28, 1979
- 20) 品川長夫, 花井拓美, 松垣啓司, 高岡哲郎, 石川周, 由良二郎, 柴田清人: 術後感染とその治療。臨床と研究 56: 129~134, 1979
- 21) 白羽弥右衛門, 川畑徳幸, 他 12 施設 14 名: 術後感染症に対する Cefotiam(SCE-963) と Cefazolin の比較試験。Chemotherapy 27, S-3: 472~491, 1979
- 22) 佐久間 昭, 白羽弥右衛門, 川畑徳幸, 由良二郎, 楠 正, 木船義久, 田島広久: 外科感染症に対する化学療法剤の評価法に関する研究。臨床薬理 11: 87~97, 1980
- 23) 谷村 弘: 外科領域におけるリラシリン(SBPC)の臨床使用経験。新薬と臨床 23: 1991~1996, 1974
- 24) 福西茂二, 重盛憲三, 吉野純爾, 加藤俊夫, 村瀬豊実, 福田宏司, 大西 哲, 西城英郎, 矢倉政則: 消化器外科領域における腹膜炎症例に対する Sulbenicillin(SBPC)の臨床効果について。J. J. A. 31: 712~718, 1978
- 25) 谷村 弘, 小林展章, 瀬戸山元一, 丸山啓介, 日笠頼則, 他 7 施設 9 名: 腹膜炎の化学療法, 特に Sulbenicillin の腹水移について。J. J. A. 31: 134~143, 1978
- 26) 白羽弥右衛門, 酒井克治, 藤本幹夫, 川畑徳幸: 外科領域における Fosfomycin Na と Sulbenicillin Na の薬効比較試験。薬物療法 10: 787~806, 1977

COMPARATIVE CLINICAL STUDY BETWEEN APALCILLIN
AND SULBENICILLIN AGAINST POST-OPERATIVE
INFECTIONS

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, Osaka City University, Medical School

TSUNEO TANAKA

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

KYUYA ISHIBIKI, YOSHINORI YAMADA

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

ISSEI NAKAYAMA

Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

KIYOHITO SHIBATA

Nagoya City University

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SYU ISHIKAWA

First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

YORINORI HIKASA, HIROSHI TANIMURA, SUMIO MUKAIHARA

Second Department of Surgery, Kyoto University, School of Medicine

KUNIO OKAJIMA, YOSHIAKI HARADA

Department of Surgery, Osaka Medical School

MASATAKA YAMAMOTO, JUN TAKEDA

Department of Surgery, Kansai Medical School

TETSUO TAGUCHI, YOSUKE NAKANO, YASUHIKO KIMOTO

Department of Surgery, Research Institute For Microbial Diseases,
Osaka University

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Ashihara Hospital

KENJI INOUE, MASARU TSUYUGUCHI

Second Department of Surgery, Tokushima University, School of Medicine

KAIZO SANO, TORU ISOMOTO

Department of Gastroenterological Surgery, Kawasaki Medical School

KUNZO ORITA, EIJI KONAGA, TAIZO YAMAMOTO

First Department of Surgery, Okayama University Medical School

TAKASHI YOKOYAMA, TORU ICHIKAWA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

KIYOSHI INOKUCHI, TAKEO YOSHIDA, RYUICHIRO TAMADA

Second Department of Surgery, Kyushu University, School of Medicine

HIDEHIKO SHIMURA, YASUHIRO YAMAMOTO

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

YASUKUNI TSUJI, TOSHIO MIURA, TAKATOSHI SHIMOYAMA, EISUKE KUSABA

First Department of Surgery, School of Medicine, Nagasaki University

RYOICHI TSUCHIYA, NORIO TANAKA, TSUKASA TSUNODA, KUNIHIDE ISAWA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Nagasaki University

IKUZO YOKOYAMA, SEIKI TASHIRO, KUNINORI UEMURA

First Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine

MASANOBU AKAGI, YOSHIHISA SERA

Second Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine

HACHINEN AKITA, MOTOI NISHIMURA, MINAE MARUKO

Second Department of Surgery, Kagoshima University, Faculty of Medicine

In order to ascertain clinical usefulness of apalcillin (APPC) objectively, a well-controlled comparative study was performed at 99 institutions using sulbenicillin (SBPC) as the control drug in the patients of postoperative wound infections (Trial A) and postoperative localized peritonitis and/or dead space infections (Trial B). (Total number of patients were 113 in Trial A and 108 in Trial B). Either 1g of APPC or 5g of SBPC was administered to patients by i.v. drip infusion twice a day for 7 days in Trial A and 10 days in Trial B. The results obtained are as follows:

1) Overall clinical improvement rates were 91.5% in APPC group and 66.7% in SBPC group in Trial A, and 88.7% in APPC group and 47.3% in SBPC group in Trial B. In both trials, APPC was significantly superior to SBPC.

2) When overall clinical improvement rates of both drugs were compared in subgroups divided by the depth of infections at the lesions, APPC was significantly superior to SBPC in all subgroups in both Trial A and B.

3) As to bacteriological effects, eradication rates of clinical isolates were 90% in APPC group, 50% in SBPC group in Trial A and 99% in APPC group, 51.4% in SBPC group in Trial B. Thus, APPC was significantly superior to SBPC in both Trial A and B.

4) Rates of clinical effectiveness judged by the surgeons for each patient were 86.4% in APPC group, 61.1% in SBPC group in Trial A and 75.5% in APPC group, 45.5% in SBPC group in Trial B. Thus, APPC was significantly superior to SBPC in both Trial A and B.

5) As to usefulness judged by the surgeons for each patient, APPC was significantly superior to SBPC in both Trial A and B.

6) As to elimination on improvement of clinical symptoms and findings, days needed for such elimination on improvement, and their elimination rate scored by points method, APPC was significantly superior to SBPC in all items.

7) Side effects were more frequent in SBPC group than in APPC group. This was because there were more cases of elevated GPT values in SBPC group.

When we evaluate the usefulness of APPC against post operative infections based on the above results, we can conclude APPC is obviously more useful than SBPC even at the one fifth dose of that of SBPC.