

複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科学教室

西浦 常雄・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

熊本 悦明・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科学教室

大越 正秋・河村 信夫・岡田 敬司

東海大学医学部泌尿器科学教室

新島 端夫・岸 洋一

東京大学医学部泌尿器科学教室

石神 襄次・荒川 創一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

黒川 一男・藤村 宣夫

徳島大学医学部泌尿器科学教室

熊沢 浄一

九州大学医学部泌尿器科学教室

中牟田誠一

佐賀医科大学泌尿器科学教室

大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上野 一恵・渡辺 邦友

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

田中 恒男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

Ampicillin と β -lactamase inhibitor である sulbactam とをエステル結合し、トシル塩とした β -lactam 剤の mutual prodrug である sultamicillin の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefadroxil を対照とした二重盲検比較を行った。

Sultamicillin は 1 回 375mg、cefadroxil は 1 回 250mg をいずれも 1 日 3 回、5 日間経口投与し、UTI 薬効評価基準に従い臨床効果を判定したが、両群の背景因子には差がなかった。

総合有効率は sultamicillin 投与群の 113 例では 69.9%、cefadroxil 投与群の 111 例では 39.6% であり、sultamicillin の効果が有意に高かった。疾患病態群別には第 1、第 5、第 6 群のいわゆる難治群において sultamicillin の効果がすぐれていた。細菌学的効果は sultamicillin 投与群から分離された 174 株中 81.7% が消失し、cefadroxil 投与群 169 株中の 61.5% に比し有意に高い細菌消失率であった。

副作用の発現頻度は sultamicillin 投与群で 6.9% と、cefadroxil 投与群の 1.3% に比し有意に高かったが、下痢、軟便が主体であり、軽度かつ継続投与可能なものが多かった。Sultamicillin を cefadroxil と比較した場合、副作用は若干多いものの、複雑性尿路感染症の各種疾患病態に対して、幅広く平均的な臨床効果を示す点に特徴があり、 β -lactamase 産生菌の増加した現在、有用な薬剤であると考えられた。

Sultamicillin (SBTPC) は米国ファイザー社中央研究所で開発された新しい経口半合成 β -lactam 剤で、Fig. 1 のように ampicillin (ABPC) と、 β -lactamase inhibitor である sulbactam (SBT) とをエステル結合し、トシル塩としたものである¹⁾。

本剤を経口投与すると腸管から吸収され、esterase により分解されて ABPC と SBT に解離するが、それぞれを単独で投与した時よりいずれも高い血中および尿中濃度が得られるばかりでなく²⁾、遊離した SBT が β -lactamase inhibitor として作用するため、 β -lactamase 産生による ABPC 耐性菌にも抗菌力を示し得る点が特徴である³⁾。

本邦においては1983年2月より臨床的検討が開始され、その成績は第32回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで発表されたが、期待どりの成績が得られ、尿路感染症に対しても単純性尿路感染症236例中217例(91.9%)が有効以上、複雑性尿路感染症でも413例中255例(61.7%)が有効以上と、すぐれた臨床効果が示されている⁴⁾。

そこで今回は、尿路感染症に対する本剤の有効性と安全性を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象に、cefadroxil (CDX) を対照薬剤とした二重盲検法による比較検討を行った。

I. 対象および検討方法

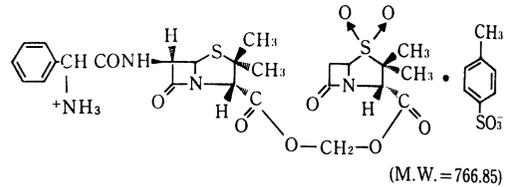
1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件は UTI 薬効評価基準⁵⁾に従い、5コ/hpf 以上の膿尿と 10^4 コ/ml 以上の細菌尿を有する16才以上の症例とした。これらの症例は全国51施設の泌尿器科を、昭和59年2月から8月までの間に受診した症例である。

2. 供用薬剤

検討薬剤として1錠中に SBTPC375mg (ABPC 220.5mg (力価), SBT146.6mg (力価) 相当) を含有する錠剤を、また対照薬剤としては1カプセル中に CDX250mg (力価) を含有するカプセル (プリストル・マイヤーズ社提供) を用いた。対照薬剤として CDX を選んだ理由は、SBT を結合することにより β -lactamase に安定となった本剤が、cephalosporin 剤と同等またはそれ以上の臨床効果を示し得るか否かを検討することが今回の主目的であり、その cephalosporin 系の内服剤として CDX が広く腎盂腎炎、膀胱炎の治療に用いられ、しかもその薬効と安全性に対する評価が一定していることによる。

Fig. 1 Chemical structure of sultamicillin



両剤は外観が全く異なるため、それぞれの薬剤と外観が全く同一の placebo を準備し、SBTPC を投与する群には SBTPC の実薬と CDX カプセルの placebo が、CDX を投与する群には CDX の実薬と SBTPC 錠の placebo が投与されるように組合せることにより投与薬剤の識別不能性を確保した。錠剤1錠とカプセル1カプセルを1包とし、保存用の1包を含む16包を1症例分として白箱に収め、薬剤名として「S・XU」と表示し一連番号を付した。薬剤の割付けはあらかじめコントローラー (田中恒男) が無作為に行い、配当表に基づいて各施設に送付したが、薬剤照合表は検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験は薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤各5個以上について、臨床検討開始前と終了後の2回、星薬科大学薬剤学教室に依頼して行った。また placebo についても主薬含有の有無についての確認試験に供した。

含量試験の方法は、SBTPC については日抗基一般試験法に準じ、*B. subtilis* ATCC6633株を用いた円筒平板法により、また CDX については日抗基円筒平板法「セファドロキシル」の力価試験法に従った。

3. 投与方法

SBTPC は1回1錠を1日3回、CDX は1回1カプセルを1日3回、毎食後に投与した。

したがって1日投与量は SBTPC が1125mg (ABPC として661.5mg)、CDX が750mg となるが、このような投与量を設定した理由は、複雑性尿路感染症に対する CDX の常用投与量が750mg であること、また SBTPC については open trial において複雑性尿路感染症に対して3錠投与例が最も多く、この投与量における有効性が確認され、また ABPC 含有量が CDX の投与量に近似していることによる。なお投与期間は UTI 薬効評価基準に従い5日間とした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従い、膿尿と細菌尿の推移を指標として総合臨床効果、細菌学的効果

などについて行った。この場合、患者条件に違反した症例などは除外とし、また規定通り投薬されなかった症例などは脱落とし、いずれも臨床効果の判定は行わないこととした。

これらの除外、脱落および臨床効果の判定は、研究代表者(西浦常雄)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)および10名の共同研究者(酒井茂、岸洋一、岡田敬司、坂義人、河田幸道、荒川創一、公文裕巳、藤村宣夫、中牟田誠一、大井好忠)から成る効果判定委員会において開鍵前に行った。

UTI薬効評価基準による判定とは別に、治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定することとした。

5. 分離菌の同定およびMICの測定

尿中の細菌はすべて dip slide 法(ウリカルト使用)により分離し、各施設において24時間培養後菌数の判定を行い、判定後直ちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定およびMICの測定を行った。MICの測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い、 10^8 コ/mlと 10^6 コ/ml菌液接種時について、SBTPC、CDX、ABPCのMICを測定したが、今回の検討には原則として 10^6 コ/ml菌液接種時のMICを用いることとした。

また同時に β -lactamase産生能についても検討したが、 β -lactamase活性はacidometry diskおよびnitrocefin diskを用いて測定し、両diskともに陽性を示す株は β -lactamase high producer、acidometry diskには陰性であるがnitrocefin diskには陽性を示す株を β -lactamase low producer、両diskともに陰性の株を β -lactamase non-producerと判定した。

6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落例を含め、検討可能なすべての症例について自覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響とを検討した。副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、投与薬剤との関連性をUTI薬効評価基準に従い、治療担当医が5段階に判定した。

7. 有用性

薬効と副作用などを勘案して治療担当医が有用性を判定した。この場合、一端を「非常に満足」、他端を「非常に不満」と記したアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

8. 開 鍵

検討期間終了後ケースカードを回収し、記載事項の確認後、効果判定委員会において除外および脱落の判定を

行い、また完全に検討条件を満たした症例についてはUTI薬効評価基準に従い臨床効果の判定を行った。

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た上で、研究参加者立会いのもとにコントローラーがキーテーブルを開いた。

9. 統計的解析

開鍵後の資料の解析はコントローラーが責任を持って行ったが、解析にはノンパラメトリック法に基づいてYatesの修正を用いた χ^2 検定法、Fisherの直接確立計算法、Mann-WhitneyのU検定法などを用いた。この場合危険率は両側危険率を採用し、危険率5%以下を有意水準としたが、図表中には危険率5%以下($p \leq 0.05$)の場合には*、1%以下($p \leq 0.01$)の場合には**印で示し、有意差の認められない場合にはNSと示した。

II. 成 績

1. 供用薬剤の含量

臨床検討開始前と終了後の2回にわたり行われた含量試験の成績は、表示力価に対してSBTPCは100.45~97.40%、CDXは100.16~100.70%であり、両剤とも規定の90~120%の範囲内にあり、基準に合致するものであった。

またplaceboは両剤型とも主薬を全く含有しないことが確認された。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例はTable 1のように総計317例であるが、このうち除外の90例および脱落の3例を除くSBTPC投与群の113例、CDX投与群の111例について背景因子の検討、臨床効果および有用性の判定が行われた。

除外および脱落の理由はTable 2に示したが、除外例としては投薬前の尿中細菌の菌数が 10^4 コ/ml未滿または陰性のものが大部分を占め、また脱落例はいずれも途中投薬中止例であった。

3. 背景因子

各種の背景因子を検討した成績を一括してFig. 2に示したが、いずれの項目に関しても両群間に有意差は認められず、 β -lactamaseの測定が可能であったSBTPC投与群の149株中high producerは42株(28.2%)、low producerは48株(32.2%)、non-producerは59株(39.6%)、一方CDX投与群の151株ではhigh producerが41株(27.2%)、low producerが60株(39.7%)、non-producerが50株(33.1%)であり両群間に差を認めなかった。

原因菌分布もTable 3に示したように両群間で差を認

Table 1 Patients studied

	SBTPC	CDX	χ^2 test
No. of patients	160	157	
No. of patients excluded	45	45	N. S.
No. of drop out patients	2	1	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	113	111	N. S.
No. of patients evaluated for side effect	159	156	N. S.

Table 2 Reasons for exclusion and drop out

	Reason	SBTPC	CDX	χ^2 test
Exclusion	Less than 16 yrs.	1	0	N. S.
	Disease out of the object	3	7	
	Pyuria less than 5 cells/HPF	1	0	
	Negative urine culture	22	21	
	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	7	12	
	Infection due to Canida or YLO	7	2	
	Violation of protocol	4	3	
	Sub total	45	45	
Drop out	Discontinued due to side effect	2	0	
	Discontinued due to complications	0	1	
	Sub total	2	1	
Total		47	46	

めず、両群ともに *E. coli* が最も多く、ついで *E. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の順で多く分離されていた。

また原因菌に対する SBTPC, CDX, ABPC の MIC 分布は Fig. 3 に示したが、いずれの薬剤に関しても両群間に差を認めなかった。

これ以外にも体重、基礎疾患、前投薬の有無、腎機能、発熱などに関して検討したが、いずれも両群間に差を認めず、これらの結果から両群はほぼ対等な集団であり、したがって両群の比較検討は充分可能と考えられた。

4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離された MIC が測定された細菌 300 株に対する SBTPC, CDX, ABPC の MIC を比較すると、全体としては SBTPC の MIC が最もすぐれ、ついで ABPC, CDX の順であり、SBTPC と CDX の間には 1%, SBTPC と ABPC

の間には 5%, CDX と ABPC の間には 1% の危険率でそれぞれ有意差が認められた。SBTPC は CDX に比し、平均 1.7 管 MIC がすぐれていたが、SBTPC と ABPC を比較した場合には ABPC の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ までの株に対しては ABPC が若干すぐれていたが、ABPC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の株に対しては SBTPC が有意にすぐれていた。また CDX と ABPC とを比較した場合には、CDX の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ までの株に対しては ABPC がすぐれているものの、それ以上では差は見られなかった。

これを β -lactamase 産生の程度別に比較すると、Fig. 4 のように β -lactamase non-producer に対する MIC は ABPC が最もすぐれ、ついで SBTPC であるが、CDX はこの 2 剤よりかなり劣っていた。 β -lactamase low producer に対しては SBTPC が CDX, ABPC より有意にすぐれていたが、CDX と ABPC の

MIC 分布には有意差は認められなかった。

また、 β -lactamase high producer に対しても SBT PC が最もすぐれており、ついで CDX、ABPC の順であったが、CDX と ABPC の MIC 分布には有意差は見られなかった。

菌種と β -lactamase 産生能との関係は Fig. 5 に示したが、グラム陽性球菌 (GPC) の 69 株では high producer, low producer 共に各 7 株 (10.1%) であり、大部分が non-producer であったのに対し、グラム陰性桿菌の 231 株では high producer が 76 株 (32.9%), low producer が 101 株 (43.7%) を占め、non-producer は 54 株 (23.4%) のみであった。また菌種別には *Serratia*,

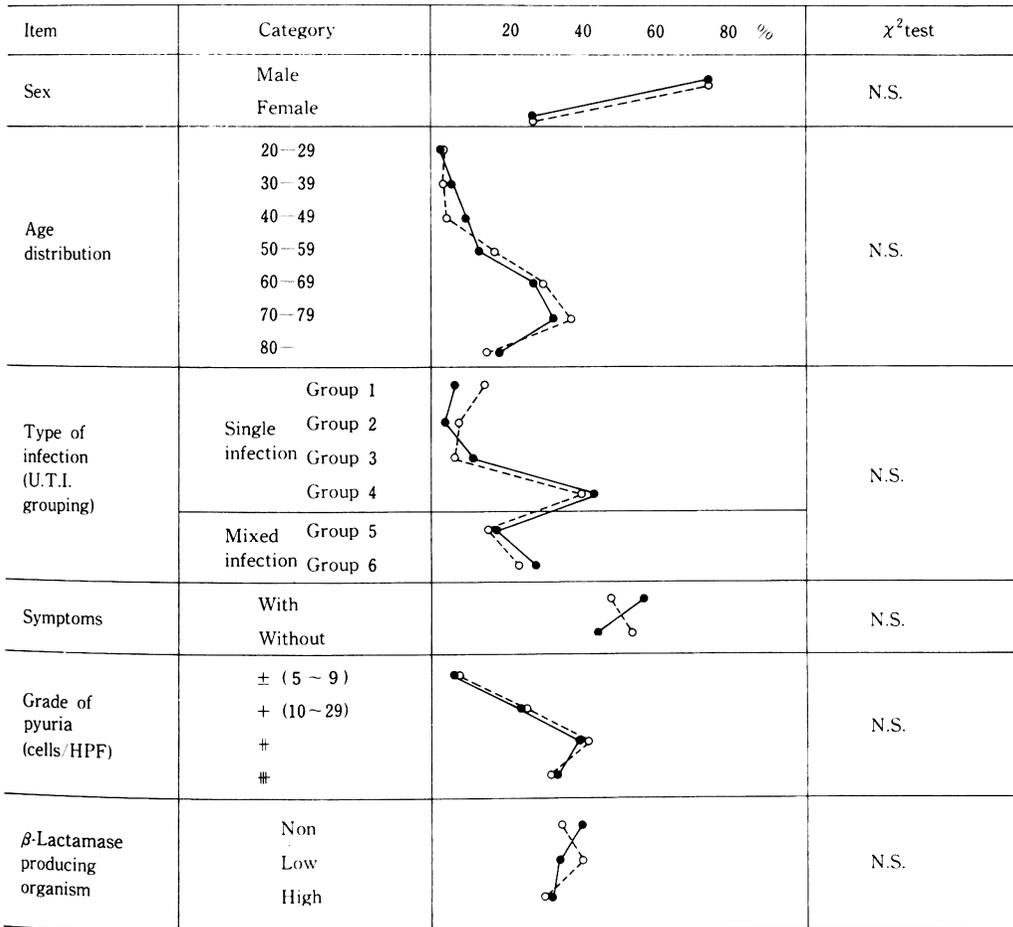
P. aeruginosa, *Citrobacter* などにおいて β -lactamase 産生菌の頻度が高かった。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は、Table 4 のように SBTPC 投与群で著効 35 例 (31.0%), 有効 44 例 (38.9%) であり、著効を含めた有効率 (有効率) は 69.9% と、CDX 投与群の著効 26 例 (23.4%), 有効 18 例 (16.2%), 有効率 39.6% に比し有意にすぐれていた。これを UTI 疾患病態群毎に比較すると、単独菌感染のカテーテル留置例である第 1 群、複数菌感染のカテーテル留置例である第 5 群およびカテーテル非留置例の第

Fig. 2 Background characteristics

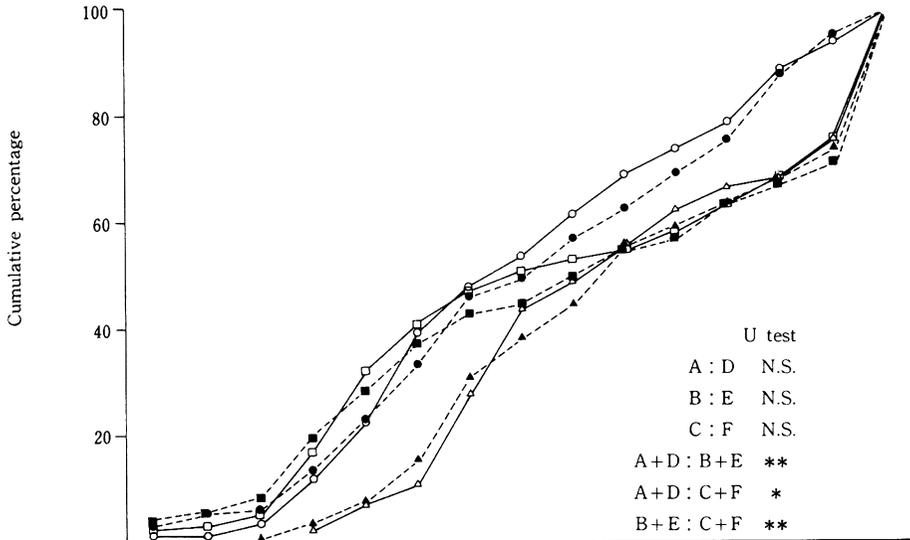


●——● SBTPC
○- - -○ CDX

Table 3 Organisms isolated from urine

	Isolates	SBTPC	CDX	χ^2 test
		No. of strains (%)	No. of strains (%)	
GPC	<i>S. aureus</i>	9 (5.2)	2 (1.2)	N. S.
	<i>S. epidermidis</i>	10 (5.7)	6 (3.6)	
	<i>Staphylococcus</i> spp.		1 (0.6)	
	<i>Streptococcus</i> spp.	1 (0.6)	4 (2.4)	
	<i>E. faecalis</i>	26 (14.9)	25 (14.8)	
	Other GPC		1 (0.6)	
	Sub total	46 (26.4)	39 (23.1)	
GNR	<i>E. coli</i>	30 (17.2)	30 (17.8)	N. S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	4 (2.3)	5 (3.0)	
	<i>K. pneumoniae</i>	7 (4.0)	9 (5.3)	
	<i>K. oxytoca</i>	1 (0.6)	2 (1.2)	
	<i>K. ozaenae</i>	2 (1.1)	2 (1.2)	
	<i>E. cloacae</i>	2 (1.1)	2 (1.2)	
	<i>E. aerogenes</i>	6 (3.4)	1 (0.6)	
	<i>Enterobacter</i> spp.		3 (1.8)	
	<i>S. marcescens</i>	20 (11.5)	17 (10.1)	
	<i>S. liquefaciens</i>	5 (2.9)	6 (3.6)	
	<i>Serratia</i> spp.	1 (0.6)		
	<i>P. mirabilis</i>	11 (6.3)	5 (3.0)	
	<i>P. vulgaris</i>	1 (0.6)	2 (1.2)	
	<i>P. rettgeri</i>	3 (1.7)	3 (1.8)	
	Indole (+) <i>Proteus</i>		2 (1.2)	
	<i>M. morganii</i>	5 (2.9)	4 (2.4)	
	<i>P. aeruginosa</i>	11 (6.3)	15 (8.9)	
	<i>P. cepacia</i>	1 (0.6)	4 (2.4)	
	<i>P. putida</i>		1 (0.6)	
	<i>P. fluorescens</i>	2 (1.1)	4 (2.4)	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (2.3)		
	<i>X. maltophilia</i>		2 (1.2)	
	<i>Flavobacterium</i> spp.	4 (2.3)	2 (1.2)	
	<i>Moraxella</i> spp.	2 (1.1)	1 (0.6)	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (1.1)	6 (3.6)	
	<i>Alcaligenes</i> spp.	1 (0.6)	1 (0.6)	
	<i>Achromobacter</i> spp.	2 (1.1)	1 (0.6)	
NF-GNR	1 (0.6)			
Sub total	128 (73.6)	130 (76.9)		
Total	174 (100)	169 (100)	N. S.	

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates (10⁶cells/ml)



Treatment group	MIC of	MIC (µg/ml)														
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
SBTPC	SBTPC ○—○ (A)	1 (0.7)		4 (3.4)	12 (11.4)	16 (22.1)	26 (39.6)	12 (47.7)	9 (53.7)	12 (61.7)	11 (69.1)	7 (73.8)	8 (79.2)	13 (87.9)	9 (94.0)	9 (100)
	CDX △—△ (B)				3 (2.0)	7 (6.7)	6 (10.7)	26 (28.2)	24 (44.3)	7 (49.0)	11 (56.4)	9 (62.4)	6 (66.4)	3 (68.5)	11 (75.8)	36 (100)
	ABPC □—□ (C)	2 (1.3)	2 (2.7)	3 (4.7)	18 (16.8)	23 (32.2)	12 (40.3)	9 (46.3)	6 (50.3)	4 (53.0)	4 (55.7)	4 (58.4)	8 (63.8)	9 (69.8)	10 (76.5)	35 (100)
CDX	SBTPC ●—● (D)	4 (2.6)	4 (5.3)	1 (6.0)	11 (13.2)	14 (22.5)	16 (33.1)	20 (46.4)	5 (49.7)	11 (57.0)	9 (62.9)	10 (69.5)	9 (75.5)	18 (87.4)	12 (95.4)	7 (100)
	CDX ▲—▲ (E)			1 (0.7)	4 (3.3)	6 (7.3)	12 (15.2)	24 (31.1)	11 (38.4)	10 (45.0)	17 (56.3)	4 (58.9)	8 (64.2)	6 (68.2)	9 (74.2)	39 (100)
	ABPC ■—■ (F)	6 (4.0)	2 (5.3)	2 (6.6)	20 (19.9)	12 (27.8)	13 (36.4)	10 (43.0)	3 (45.0)	6 (49.0)	9 (55.0)	3 (57.0)	11 (64.2)	4 (66.9)	8 (72.2)	42 (100)

6群においていずれも SBTPC の効果が有意にすぐれており、このため単独菌感染例全体、複数菌感染例全体としてもそれぞれ SBTPC の効果が有意にすぐれていた (p<0.01)。また第1群と第5群を合わせたカテーテル留置例全体 (P<0.01)、第2、第3、第4、第6群を合わせたカテーテル非留置症例全体 (P<0.01) でも、いずれもそれぞれ SBTPC の効果が有意にすぐれていた。総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 5 に示したが、膿尿効果、細菌尿効果のいずれに関しても SBTPC の効果が有意にすぐれていた。

ii) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果も、Table 6 のように SBTPC 投与群において有意にすぐれて

いた。

iii) 症状に対する効果

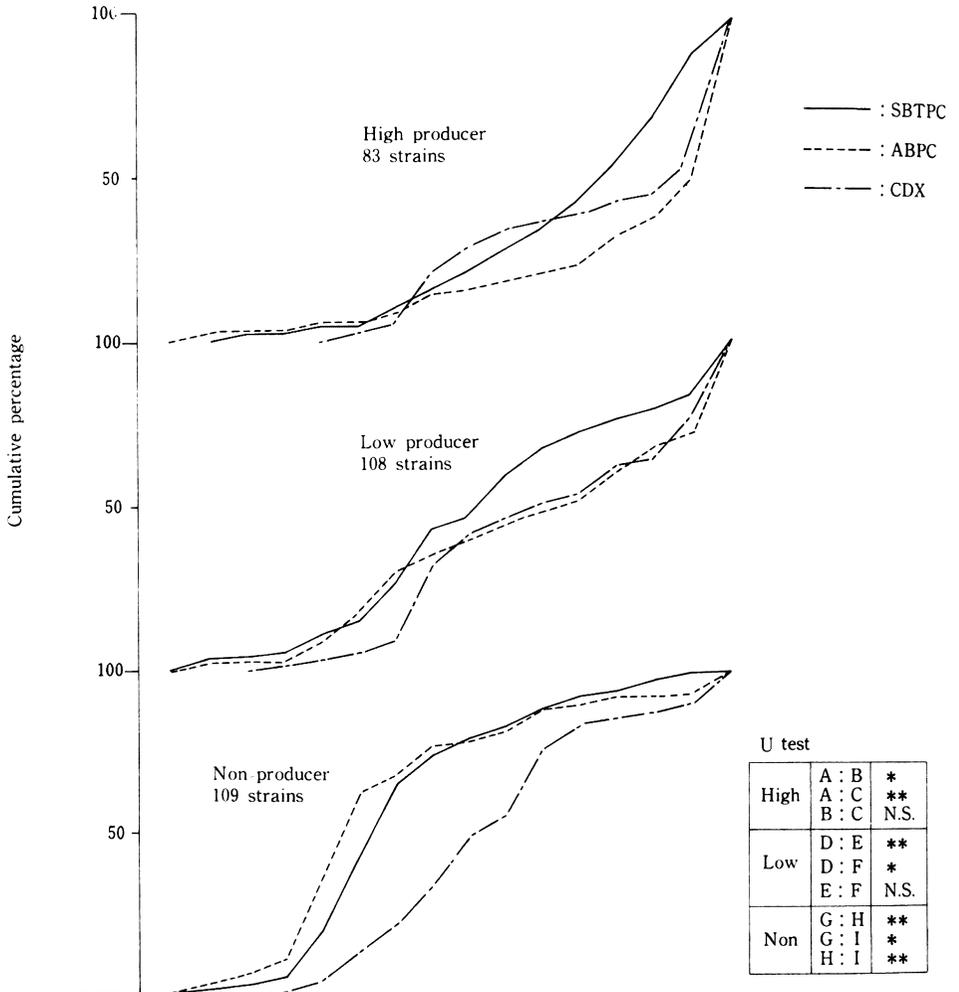
症状を呈した症例における個々の症状に対する効果は、発現頻度の高かった発熱、頻尿、排尿時不快感について検討したが、Table 7 のように発熱に対する効果が SBTPC 投与群において有意に高いが、頻尿および排尿時不快感に対する効果は両群間で差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は Fig. 6 のように、SBTPC 投与群から分離された174株中142株 (81.6%)、CDX 投与群から分離された169株中104株 (61.5%) が消失し、SBTPC 投与群において有意に高い細菌消失率が得られた。

これを GPC と GNR とに分けて検討すると、いずれにおいても SBTPC 投与群において有意に高い消失率

Fig. 4 β -Lactamase producing ability and MIC (10^6 cells/ml)



β -Lactamase	MIC of	MIC (μ g/ml)														Total	
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800		>800
High	SBTPC (A)		2	1	1		5	5	4	6	6	7	9	15	13	9	83
	CDX (B)					2	3	13	7	4	2	2	3	2	8	37	
	ABPC (C)	2	1		2		3	4	2	2	2	2	7	5	11	40	
Low	SBTPC (D)	4		1	6	5	13	16	5	13	9	7	5	12	6	6	108
	CDX (E)			1	3	1	5	24	11	6	4	3	8	6	9	27	
	ABPC (F)	3			7	7	14	6	5	5	4	3	10	8	5	31	
Non	SBTPC (G)	1	2	3	16	25	24	11	5	4	5	3	3	4	2	1	109
	CDX (H)				4	10	10	13	17	7	22	8	3	1	3	11	
	ABPC (I)	3	3	5	29	28	8	9	2	3	7	2	2		2	6	

Fig. 5 Producibility of β -lactamase

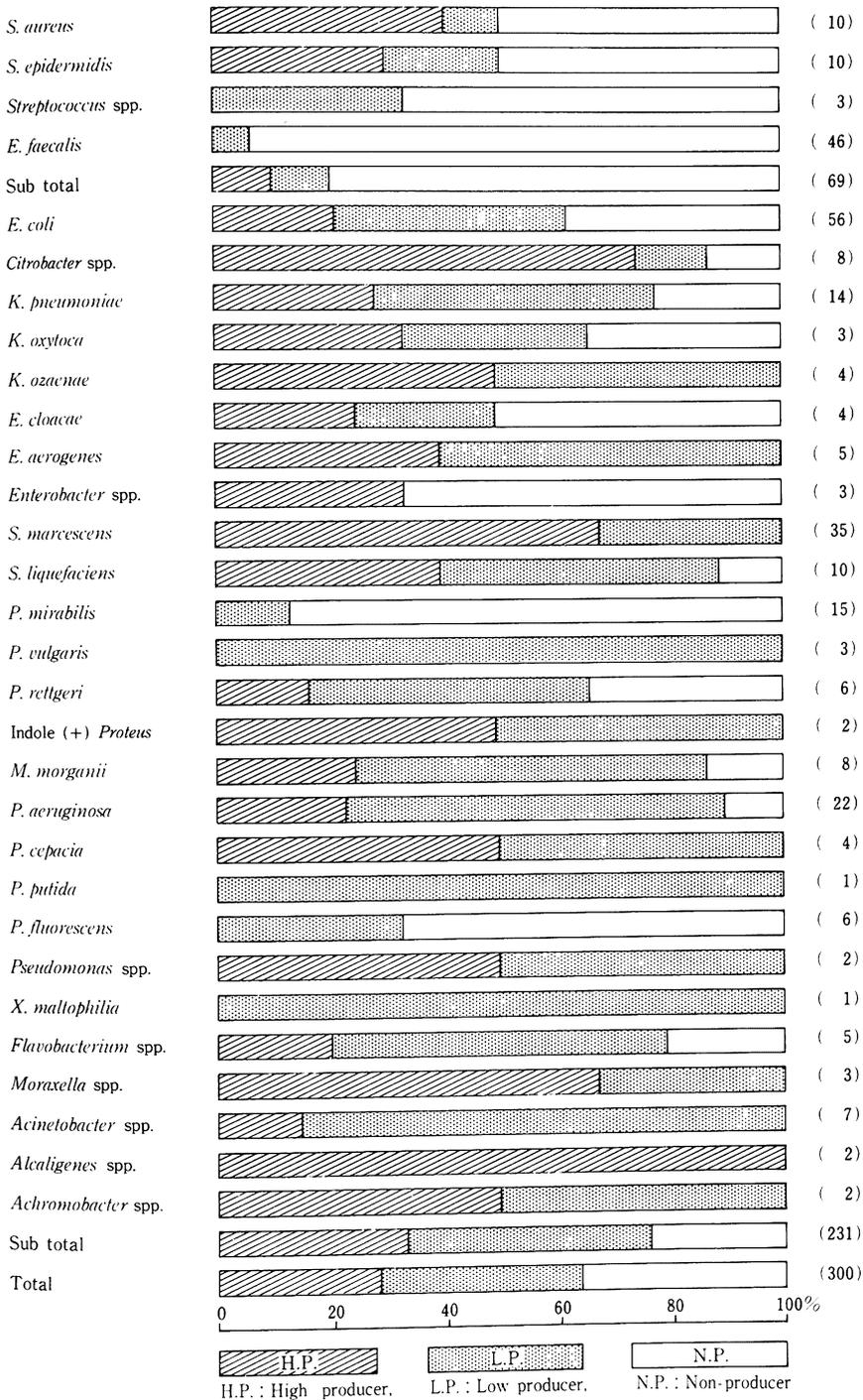


Table 4 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	U test		
Single infection	1st group	SBTPC	6	1	3	2	4/6 (66.7)	*	
	(Catheter indwelt)	CDX	14	0	2	12	2/14 (14.3)		
	2nd group	SBTPC	2	0	2	0	2/2 (100)	N. S.	
	(Post prostatectomy)	CDX	5	1	1	3	2/5 (40.0)		
	3rd group	SBTPC	11	6	3	2	9/11 (81.8)	N. S.	
	(Upper U. T. I.)	CDX	6	4	1	1	5/6 (83.3)		
	4th group	SBTPC	47	18	16	13	34/47 (72.3)	N. S.	
	(Lower U. T. I.)	CDX	44	17	9	18	26/44 (59.1)		
	Sub total	SBTPC	66	25	24	17	49/66 (74.2)	*	
		CDX	69	22	13	34	35/69 (50.7)		
	Mixed infection	5th group	SBTPC	18	1	9	8	10/18 (55.6)	**
		(Catheter indwelt)	CDX	17	0	0	17	0/17 (0.0)	
6th group		SBTPC	29	9	11	9	20/29 (69.0)	*	
(Catheter not indwelt)		CDX	25	4	5	16	9/25 (36.0)		
Sub total		SBTPC	47	10	20	17	30/47 (63.8)	**	
		CDX	42	4	5	33	9/42 (21.4)		
Total	SBTPC	113	35	44	34	79/113(69.9)	**		
	CDX	111	26	18	67	44/111(39.6)			

Table 5 Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Treatment group				
Eliminated	SBTPC	35	8	20	63 (55.8)
	CDX	26	6	7	39 (35.1)
Decreased	SBTPC	1	0	3	4 (3.5)
	CDX	0	0	1	1 (0.9)
Replaced	SBTPC	6	6	8	20 (17.7)
	CDX	3	1	13	17 (15.3)
Unchanged	SBTPC	4	3	19	26 (23.0)
	CDX	5	5	44	54 (48.6)
Effect on pyuria	SBTPC	46 (40.7)	17 (15.0)	50 (44.2)	113 (Case
	CDX	34 (30.6)	12 (10.8)	65 (58.6)	111 total)
Excellent	SBTPC	35 (31.0)	<p style="text-align: center;">U test</p> <p>Effect on pyuria *</p> <p>Effect on bacteriuria **</p>		
	CDX	26 (23.4)			
Moderate	SBTPC	44 (38.9)			
	CDX	18 (16.2)			
Poor	SBTPC	34 (30.1)			
	CDX	67 (60.4)			

(): %

Table 6 Clinical assesment by physicians

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)	U test
SBTPC	113	40	31	14	28	71/113 (62.8)	**
CDX	111	27	19	15	50	46/111 (41.4)	

Table 7 Effect on subjective symptoms

Symptoms	Treatment group	No. of patients	Resolved	Improved	Unchanged	U test
Fever	SBTPC	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0	*
	CDX	15	5 (33.3)	1 (6.7)	9 (60.0)	
Urinary frequency	SBTPC	49	18 (36.7)	11 (22.4)	20 (40.8)	N. S.
	CDX	47	23 (48.9)	8 (17.0)	16 (34.1)	
Discomfort on urination	SBTPC	38	33 (86.8)	1 (2.6)	4 (10.5)	N. S.
	CDX	35	25 (71.4)	0	10 (28.6)	

(): %

であったが、その差は GNR においてより著明であった。菌種別には *E. faecalis* の消失率において SBTPC 投与群が有意にすぐれていた他はいずれの菌種でも両群間で有意差は見られず、両群ともに *P. aeruginosa* の消失率が他菌種に比し著明に低かった。

つぎに β -lactamase 産生能と細菌学的効果との関係を見ると、Table 8 のように β -lactamase non-producer と low producer の消失率は SBTPC 投与群において有意に高かったが、high producer の消失率は両群間に有意差を認めなかった。

また MIC と細菌学的効果との関係は Table 9 に示したが、SBTPC 投与群ではその MIC が 100 μ g/ml までの株の消失率は高いが、200 μ g/ml 以上になると低下する傾向が認められ、また CDX 投与群ではその MIC が 50 μ g/ml 以上になると消失率が低下する傾向が認められる。そこで SBTPC の場合は MIC 100 μ g/ml 以下を感性、200 μ g/ml 以上を耐性、CDX では 25 μ g/ml 以下

を感性、50 μ g/ml 以上を耐性と考えると、SBTPC 投与群では SBTPC 感性株 110 株中 100 株 (90.9%) までが消失したのに対し、耐性株では 39 株中 22 株 (56.4%) が消失し、この間に有意差が認められた ($P < 0.01$)。

また CDX 投与群では CDX 感性株 68 株中 55 株 (80.9%) が消失したのに対し、耐性株では 83 株中 38 株 (45.8%) の消失率であり、この間にも有意差が認められた ($P < 0.01$)。

なお感性株と耐性株の消失率をそれぞれ SBTPC 投与群と CDX 投与群の間で比較すると、感性株の消失率は SBTPC 投与群において高い傾向を認めるものの有意差ではなく ($P < 0.1$)、また耐性株の消失率に関しては両群間に全く差を認めなかった ($P = 0.3677$)。

v) 投与後出現細菌

で 33 例 (29.2%) から 46 株が、CDX 投与群では 41 例 (36.9%) から 62 株が分離されたが、その出現頻度に関して両群間に差は認められなかった。しかし出現菌種の内

Fig. 6 Bacteriological response

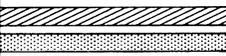
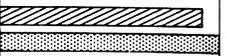
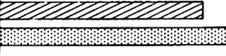
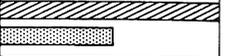
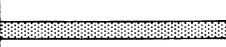
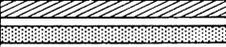
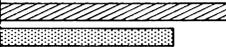
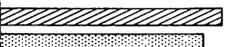
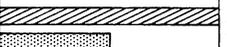
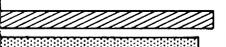
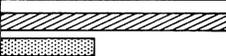
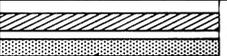
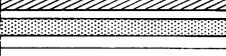
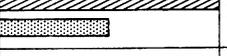
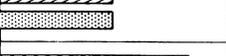
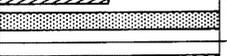
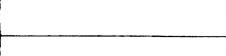
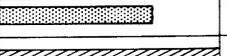
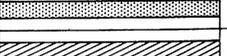
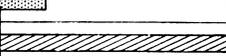
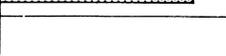
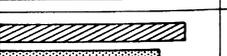
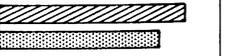
Isolated organisms	No. of strains	Eradicated %				x ² test	Isolated organisms	No. of strains	Eradicated %				x ² test
		20	40	60	80				20	40	60	80	
<i>S. aureus</i>	9 2					N.S.	<i>P. mirabilis</i>	11 5					N.S.
<i>S. epidermidis</i>	10 6					N.S.	<i>P. vulgaris</i>	1 2					N.S.
<i>Staphylococcus</i> spp.	1						<i>P. rettgeri</i>	3 3					N.S.
<i>Streptococcus</i> spp.	1 4					N.S.	Indole (+) <i>Proteus</i>	2					
<i>E. faecalis</i>	26 25					**	<i>M. morganii</i>	5 4					N.S.
Other GPC	1						<i>P. aeruginosa</i>	11 15					N.S.
Sub total	46 39					*	<i>P. cepacia</i>	1 4					N.S.
<i>E. coli</i>	30 30					N.S.	<i>P. putida</i>	1					
<i>Citrobacter</i> spp.	4 5					N.S.	<i>P. fluorescens</i>	2 4					N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	7 9					N.S.	<i>Pseudomonas</i> spp.	4					
<i>K. oxytoca</i>	1 2					N.S.	<i>X. maltophilia</i>	2					
<i>K. ozaenae</i>	2 2					N.S.	<i>Flavobacterium</i> spp.	4 2					N.S.
<i>E. cloacae</i>	2 2					N.S.	<i>Moraxella</i> spp.	2 1					N.S.
<i>E. aerogenes</i>	6 1					N.S.	<i>Acinetobacter</i> spp.	2 6					N.S.
<i>Enterobacter</i> spp.	3						<i>Alcaligenes</i> spp.	1 1					N.S.
<i>S. marcescens</i>	20 17					N.S.	<i>Achromobacter</i> spp.	2 1					N.S.
<i>S. liquefaciens</i>	5 6					N.S.	NF GNR	1					
<i>Serratia</i> spp.	1						Sub total	128 130					**
							Total	174 169					**
													

Table 8 β -Lactamase producing ability and bacteriological response

Treatment group	β -Lactamase Producing ability		
	High	Low	Non
SBTPC	27/42 (64.3)	39/48 (81.3)	56/59 (94.9)
CDX	22/41 (53.7)	34/60 (56.7)	37/50 (74.0)
χ^2 test	N. S.	*	**

(): Eradication rate

訳では有意差が見られ、SBTPC 投与群では真菌の頻度が高く、また CDX 投与群では *P. aeruginosa*, *M. morgani* などの頻度が高かった。

6. 副作用

自他覚的副作用は除外、脱落例を含め追跡可能なすべての症例について検討することとした。その結果、投薬開始日以後来院せず情報が得られなかった両群各 1 例を除く SBTPC 投与群の 159 例、CDX 投与群の 156 例について検討可能であった。

副作用は Table 11 のように SBTPC 投与群で 11 例 (6.9%)、12 件、CDX 投与群で 2 例 (1.3%)、2 件認められ、SBTPC 投与群において有意に高い発現率であった。SBTPC 投与群において認められた副作用は 12 件中 10 件までが消化器系の副作用であり、なかでも下痢と軟便が 9 件と、大部分を占めていた。

また副作用の程度としては軽度のものが 7 件と多く、投薬中止例は下痢の 2 例とショック様症状を呈した 1 例の計 3 例であった。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は Table 12 のように、SBTPC 投与群の 127 例中 6 例 (4.7%) に 13 件、CDX 投与群の 121 例中 6 例 (5.0%) に 15 件認められたが、その発現頻度に関して両群間に差はみられなかった。

その内訳は Table 13 のように SBTPC 投与群においては GOT, GPT の変動が多かったが、いずれも軽度、かつ一過性の変化であった。

7. 有用性

薬効と副作用などを勘案して治療担当医が判定した有用性は、Fig. 7 のように SBTPC に対して有意に高い評価が与えられ、これを数値で示した場合、平均値は SBTPC 投与群で 67.2 ± 29.1 、CDX 投与群で 51.4 ± 34.1 であった。

III. 考 察

1. 尿路分離菌に対する MIC について

薬剤投与群に関係なく今回分離された尿路感染菌 300 株に対する SBTPC と ABPC の MIC を比較すると、ABPC の MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の 115 株に対しては ABPC の MIC の方が SBTPC より若干すぐれていたが、これは MIC を SBTPC の濃度として示したためであり、SBTPC 中に含まれる ABPC の含量が SBTPC の約 3/5 であることによると思われる。

この 115 株の β -lactamase 産生能をみると、high producer は 8 株 (7.0%) とすくなく、low producer が 31 株 (27.0%)、non-producer が 76 株 (66.1%) であった。

また菌種別には GPC が 58 株 (50.4%) と多く *E. coli* が 28 株 (24.3%) *P. mirabilis* が 12 株 (10.4%) であり、これらで全体の 85.2% を占めていた。これらの株に対しては必ずしも SBT を結合させた意義はなく、抗菌力の点からのみ考えれば ABPC でも十分と考えられるが、このような株は今回の分離株の 38.3% であった。

一方、ABPC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の 185 株に対しては SBTPC の MIC が平均 1.6 管 ABPC よりすぐれていた。これら、185 株の β -lactamase 産生能をみると high producer が 75 株 (40.5%)、low producer は 77 株 (41.6%) で、non-producer は 33 株 (17.8%) に過ぎなかった。これらの株に対しては SBT を結合させたことの意義が抗菌力の点からも認められたことになるが、このような株は今回の分離株中の 61.7% を占めていた。とくに ABPC の MIC が $200 \mu\text{g/ml}$ 以上で臨床的に細菌学的効果が期待出来ないと思われる株は、127 株あったが、このうち 45 株 (35.4%) は SBTPC の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、これらの株は SBT 結合により細菌学的効果も期待出来るようになったものと思われる。

つぎに SBTPC の MIC を CDX のそれと比較すると、全体としては SBTPC の MIC が平均 1.7 管すぐれていたが、これを β -lactamase 産生能別に検討した場合、 β -lactamase non-producer に対する両剤の MIC に最も著明な差が見られ、SBTPC の MIC は CDX より平均 2.4 管すぐれていた。これは non-producer 109 株の菌種構成が GPC 50.5%、*E. coli* 19.3%、*P. mirabilis* 11.9% であり、これだけで non-producer の 81.7% を占めていたことによると思われる。しかし、non-producer に対する ABPC の MIC も CDX より平均 2.9 管すぐれ、SBTPC と同等または若干すぐれていること

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Isolated organisms	Treat- ment group	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														Not done	Total					
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800			>800				
GPC	<i>S. aureus</i>	SBTPC CDX	1/1		1/1	3/3	1/1			1/1									1/1	9/9 2/2		
	<i>S. epidermidis</i>	SBTPC CDX			1/1	1/1	1/1	3/3		1/1									2/2	5/6 9/10 6/6		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	SBTPC CDX																		1/1	1/1	
	<i>Streptococcus</i> spp.	SBTPC CDX				1/1	1/1												1/1	2/2	1/1 4/4	
	<i>E. faecalis</i>	SBTPC CDX			2/2	4/4	8/8	7/7	2/2	3/3	1/1		2/2	7/11	1/1	1/1			0/1	3/3	26/26 19/25	
	Other GPC	SBTPC CDX																			1/1	1/1
	Sub total	SBTPC CDX	1/1		3/3	8/8	10/10	8/8	4/4	1/1	1/1	1/1	1/1	7/11	3/3	7/11	1/1	1/1	2/2	9/10	45/46 33/39	
GNR	<i>E. coli</i>	SBTPC CDX			1/1	1/1	6/7	8/8	2/3	4/4	2/2	2/2		1/1	1/1			1/1	1/1	28/30 26/30		
	<i>Citrobacter</i> spp.	SBTPC CDX					1/1	1/1		2/2	1/1		1/1					0/2	0/1	4/4 2/5		
	<i>K. pneumoniae</i>	SBTPC CDX				1/1			2/2	0/1	0/1		0/1	0/1	1/1				0/1	3/7 3/9		
	<i>K. oxytoca</i>	SBTPC CDX							0/1	1/1										1/1 1/2		
	<i>K. ozaenae</i>	SBTPC CDX					1/1								1/1		1/1	1/1		2/2 2/2		
	<i>E. cloacae</i>	SBTPC CDX				1/1							0/1		0/1	1/1				1/2 1/2		
	<i>E. aerogenes</i>	SBTPC CDX					1/1				2/2				0/1				2/2	5/6 0/1		
	<i>Enterobacter</i> spp.	SBTPC CDX					1/1				0/1								1/1		2/3	
	<i>S. marcescens</i>	SBTPC CDX							1/1		0/1	0/1	1/1	1/2	3/5	1/3	1/3	1/3	2/2	10/20 3/17		
	<i>S. liquefaciens</i>	SBTPC CDX									1/1	1/1		1/1	1/1			4/5	1/1	5/5 5/6		
	<i>Serratia</i> spp.	SBTPC CDX																	0/1	0/1		
	<i>P. mirabilis</i>	SBTPC CDX			1/1	4/4	4/4		1/1	0/1										1/1	10/11 5/5	
	<i>P. vulgaris</i>	SBTPC CDX								1/1							0/1	1/1		1/1 1/2		
	<i>P. rettgeri</i>	SBTPC CDX				1/1			1/1		1/1		0/1			0/1	0/1			2/3 1/3		
	Indole (+) <i>Proteus</i>	SBTPC CDX								1/1						1/1					2/2	
	<i>M. morgani</i>	SBTPC CDX						1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1				1/1	5/5 2/4		
	<i>P. aeruginosa</i>	SBTPC CDX			0/1					0/1	0/1	0/1		0/1	0/2	2/3	1/2	0/3	0/1	3/11 1/15		
	<i>P. cepacia</i>	SBTPC CDX						0/1		1/1				0/1	1/1				1/1	1/1 2/4		
	<i>P. putida</i>	SBTPC CDX															0/1			0/1		
	<i>P. fluorescens</i>	SBTPC CDX								1/1				2/2		1/1	2/2			2/2 4/4		
	<i>Pseudomonas</i> spp.	SBTPC CDX					1/1					1/1							2/2	2/2 4/4		
	<i>X. maltophilia</i>	SBTPC CDX											0/1		1/1	1/1			0/1	0/2		
	<i>Flavobacterium</i> spp.	SBTPC CDX		1/1								0/1			1/1	1/1			1/1	4/4 1/2		
	<i>Moraxella</i> spp.	SBTPC CDX					1/2			1/1										1/2 1/1		
	<i>Acinetobacter</i> spp.	SBTPC CDX				1/1	1/1					0/1		1/2	1/1				1/1	2/2 4/6		
	<i>Alcaligenes</i> spp.	SBTPC CDX									1/1	1/1								1/1 1/1		
	<i>Achromobacter</i> spp.	SBTPC CDX						1/1										1/1	1/1	2/2 1/1		
NF GNR	SBTPC CDX																	0/1	0/1			
Sub total	SBTPC CDX		1/1	3/4	6/6	16/18	12/12	6/8	8/11	9/10	6/7	4/7	3/7	2/6	6/9	2/7	11/15	6/12	97/128 71/130			
Total	SBTPC CDX	1/1	4/4	11/12	16/16	24/26	12/12	7/9	9/12	10/11	6/7	5/8	7/13	6/9	4/9	20/25	142/174		104/169			

Table 10 Strains appearing after treatment

Isolated organisms		No. of strains		χ^2 test
		SBTPC	CDX	
GPC	<i>S. aureus</i>	1	1	N. S.
	<i>S. epidermidis</i>	1		
	<i>E. faecalis</i>	2	5	
	Sub total	4	6	
GNR	<i>E. coli</i>	1	3	*
	<i>Citrobacter</i> spp.		3	
	<i>K. oxytoca</i>	2		
	<i>K. ozaenae</i>		2	
	<i>E. cloacae</i>		1	
	<i>Enterobacter</i> spp.	2	1	
	<i>S. marcescens</i>	9	4	
	<i>S. liquefaciens</i>		6	
	<i>P. mirabilis</i>		1	
	<i>P. vulgaris</i>		1	
	<i>P. rettgeri</i>		1	
	<i>M. morgani</i>		5	
	<i>P. aeruginosa</i>	4	13	
	<i>P. cepacia</i>	2	1	
	<i>P. putida</i>	1	1	
	<i>P. fluorescens</i>	2		
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1		
	<i>X. maltophilia</i>	1	5	
	<i>Flavobacterium</i> spp.	3	1	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	3	3	
<i>Alcaligenes</i> spp.	2	1		
NF-GNR		1		
Sub total	33	54		
Fungi		9	2	
Total		46	62	*
Patients with strains appearing after treatment		33/113 (29.2%)	41/111 (36.9%)	N. S.

から、non-producerに対してこのように SBTPCが CDXより強い抗菌力を示した理由は ABPC 自体にあり、SBTを結合させたこととは無関係と思われる。

しかし、 β -lactamase low producerに対しては SBTPCの MICが CDXより平均1.7管すぐれ、一方、ABPCと CDXの MIC分布には有意差がなく、また SBTPCの MICが ABPCより平均1.4管すぐれていることから、low producerに対しては SBTを結合す

ることにより ABPCの抗菌力が CDXより増強したと考えられる。

low producer 108株の菌種構成では *E. coli* が 21.3%で最も多く、ついで *P. aeruginosa* (13.9%)、*S. marcescens* (10.2%)、*K. pneumoniae* (6.5%)、*Acinetobacter* (5.6%) などが多かったが、GPCはあわせて 6.5%のみであった。

β -Lactamase high producer の 83株に対しても

SBTPCのMICがCDXよりすぐれていたが、その差は平均0.8管と non-producer, low producer に比し小さく、特にCDXのMICが50 μ g/ml以下の31株に対しては、SBTPCのMICとの間に全く差を認めなかったが、CDXのMICが100 μ g/ml以上の52株に対してはSBTPCのMICが有意にすぐれ、その差は平均1.5管であった。なおCDXのMICが50 μ g/ml以上の52株の菌種の内訳では *Serratia* が半数の26株を占め最も多く、ついで *P. aeruginosa* が5株(9.6%)、*Citrobacter* が4株(7.7%)、*Enterobacter* が3株(5.8%)であった。

またSBTPCのMICを non-producer, low および high producer 間で比較した場合には、non-producer に対するMICが最もすぐれ、ついで low producer, high producer の順となり、non-producer と low producer との間には平均2.3管、non-producer と high producer との間には平均4.5管の差が認められ、一方ABPCのMICに関しても同様の傾向が認められるが、non-producer と low producer の差が平均4.1管、non-producer と high producer との差は平均6.4管とSBTPCの場合よりも大きいことから、SBTがすべてのtypeの β -lactamaseを完全に阻害するとは言い難いが、相応の阻害効果があることは確実と考えられる。

β -Lactamase産生菌の頻度については、今回の成績では300株中 high producer が27.7%、low producer が36.0%、non-producer が36.3%であったが、これをGPCとGNRに分けて検討すると、GPCの69株では high producer, low producer とともに10.1%、non-producer が79.8%であり、GNRの231株では high producer が32.9%、low producer が43.7%、non-producer が23.4%であったが、これを従来の報告⁸⁻¹⁰⁾と比較した場合、測定法の相違もあり一概には言えないが、ほぼ平均的な頻度であると思われる。

2. 臨床効果について

今回得られた総合臨床効果は、SBTPC投与群における成績がCDX投与群に比しすぐれていたが、著効率に関しては有意差はなく、有効率において著明な差が認められた。

これをUTI疾患病態群毎に比較した場合、第1、第5、第6群のいわゆる難治群においてSBTPCの効果が有意にすぐれている点特徴的であったが、まず第1群においてはSBTPC投与群では6例中1例も菌交代の症例が認められなかったのに対して、CDX投与群では14例中6例(42.9%)に菌交代が認められ、しかもそのうちの5例までが膿尿不変のため無効と判定されたこと

Table 11 Side effect

Treatment group	Sex	Age	Type of side effect	Date of appearance	Treatment	Severity of symptoms	Relation to the drug	Fisher exact probability test
SBTPC Incidence 11/159 (6.9%)	M	45	Epigastric pain	2nd day	None	+	Probable	*
	M	79	Loose stool	4th day	Antidiarrhea	+	Possible	
	M	79	Loose stool	3rd day	Antidiarrhea	+	Probable	
	M	76	Diarrhea	2nd day	Antidiarrhea	+	Definite	
	M	46	Diarrhea	Starting day	Discontinued	##	Probable	
	F	63	Diarrhea	3rd day	None	+	Probable	
	M	76	Diarrhea	Starting day	Discontinued	+	Possible	
	F	32	Diarrhea	Unknown	None	+	Probable	
	M	69	Diarrhea	2nd day	None	+	Probable	
	F	63	Rash Urticaria-like Diarrhea	3rd day	None	+	Possible	
F	58	Shock-like symptom	Starting day	Discontinued	##	Definite		
CDX Incidence 2/156 (1.3%)	M	76	Loose stool	3rd day		+	Definite	
	M	74	Fever	4th day		##	Probable	

Table 12 Changes in laboratory tests

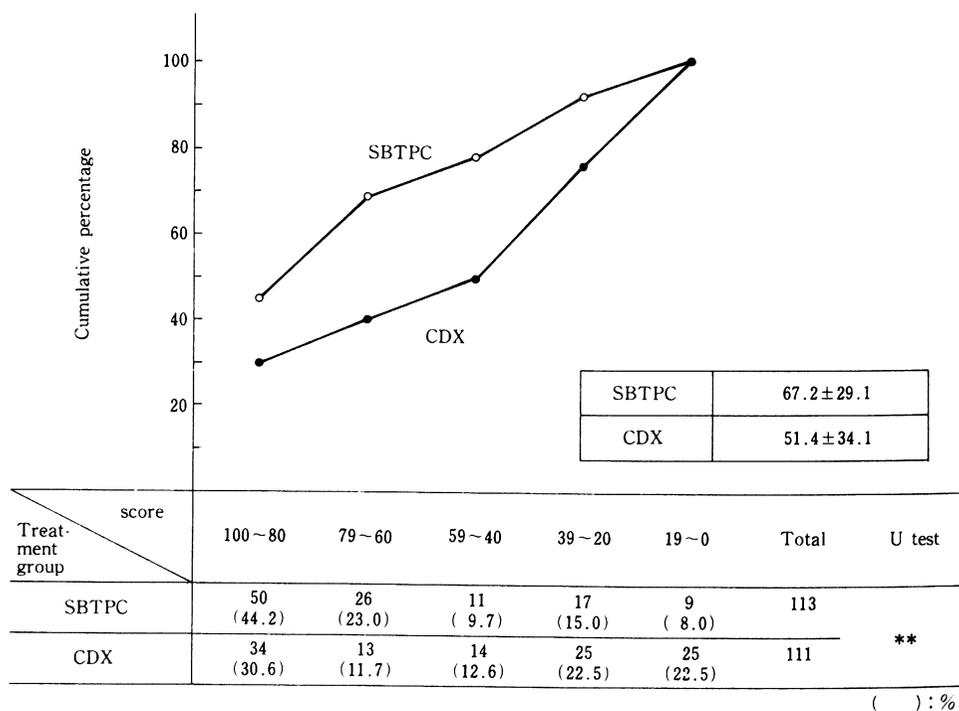
Item	Treat- ment group	N. of patients evaluated	physicians evaluation					Sub total	Not definitely	Improved			
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Statisti- cal test						
RBC	SBTPC	126	0	0	0	0	0	2	0	2 (1.6)	119	5	
	CDX	119	0	0	1	1 (0.8)	0	0	N.S.	3 (2.5)	108	7	
Hb	SBTPC	126	0	0	0	0	2	0	2	2 (1.6)	121	3	
	CDX	119	0	0	1	1 (0.8)	1	3	4 (3.4)	108	123	6	
Ht	SBTPC	126	0	0	0	0	1	0	1	1 (0.8)	109	2	
	CDX	119	0	0	1	1 (0.8)	1	3	4 (3.4)	109	111	10	
WBC	SBTPC	126	0	0	0	0	2	3	5 (4.0)	111	95	14	
	CDX	119	0	0	2	2 (1.7)	2	6	8 (6.7)	95	64	0	
Baso.	SBTPC	64	0	0	0	0	0	0	0	0	57	0	
	CDX	57	0	0	0	0	0	0	0	0	58	4	
Eosino.	SBTPC	64	0	0	1	1 (1.6)	1	0	1	1 (1.6)	56	1	
	CDX	57	0	0	0	0	0	0	0	0	57	6	
Neutro.	SBTPC	64	0	0	1	1 (1.6)	0	0	0	0	52	0	
	CDX	57	0	0	1	1 (1.8)	1	3	4 (7.0)	59	4	0	
Lympho.	SBTPC	64	0	0	1	1 (1.6)	0	0	0	0	54	2	
	CDX	57	0	0	1	1 (1.8)	0	0	0	0	61	2	
Mono.	SBTPC	64	0	1	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.8)	54	2	
	CDX	57	0	0	0	0	1	0	0	0	109	2	
Platelet	SBTPC	113	0	0	0	0	2	0	0	2 (1.8)	109	1	
	CDX	112	0	0	1	1 (0.9)	1	0	1 (0.9)	109	111	5	
S-GOT	SBTPC	123	0	3	2	5 (4.1)	1	1	2 (1.6)	111	8	3	
	CDX	120	1	0	1	2 (1.7)	3	1	4 (3.3)	111	108	6	
S-GPT	SBTPC	123	0	3	1	4 (3.3)	2	1	3 (2.6)	112	116	4	
	CDX	120	1	0	0	1 (0.8)	1	0	1 (0.8)	112	112	1	
Al-P	SBTPC	121	0	0	0	0	1	0	1 (0.8)	3 (2.5)	112	1	
	CDX	118	1	0	1	2 (1.6)	1	2	3 (2.5)	89	0	0	
T-bilirubin	SBTPC	89	0	0	0	0	0	0	0	0	88	3	
	CDX	92	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	107	7	
BUN	SBTPC	126	0	0	0	0	1	1	2 (1.6)	107	107	4	
	CDX	119	0	0	1	1 (0.8)	3	4	7 (5.9)	121	116	1	
S-Cr	SBTPC	126	0	0	0	0	1	1	2 (1.6)	121	77	1	
	CDX	119	0	0	0	0	1	1	2 (1.7)	116	79	1	
Na	SBTPC	79	0	0	0	0	0	0	0	0	75	2	
	CDX	80	0	0	0	0	1	1	1 (1.3)	75	4	0	
K	SBTPC	79	0	0	0	0	1	0	1 (1.3)	76	77	1	
	CDX	80	0	0	0	0	0	0	0	0	38	2	
Cl	SBTPC	77	0	0	0	0	0	0	0	0	39	0	
	CDX	78	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	
γ-GTP	SBTPC	40	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	CDX	41	1	0	1	2 (4.9)	0	0	0	0	1	0	
LDH	SBTPC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	CDX	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. of patients with aggravated laboratory test	SBTPC	6/127 (4.7%)		N.S.									
	CDX	6/121 (5.0%)		N.S.									

Table 13 Cases with aggravation in laboratory test

Drug	Age	Sex	Item and changes of abnormal values
SBTPC	78	M	GOT (22→33), GPT (16→30)
	82	M	GOT (33→46→23 ^a)
	32	M	Mono. (3→16→8% ^a), GOT (18→47→16% ^a), GPT (30→70→28 ^a)
	52	M	GOT (33→81), GPT (30→62)
	88	M	Eosino. (12→22→11% ^a)
	48	F	Neutro.(56→40%), Lympho.(36→55%), GOT(15→35→24 ^a), GPT(13→45→22 ^a), ESR/1hr.(8→50)
CDX	80	M	GOT (33→55)
	68	F	RBC (462→347), Hb (13.1→11.1), Ht (41.0→31.0), WBC (6600→3300)
	75	M	WBC (7500→10800→6300 ^a), Platelet (29.9→40.5→26.7 ^a)
	74	M	Neutro.(73→93→71% ^a), Lympho.(24→5→21% ^a), GOT(18→177→22 ^a), GPT(9→217→27 ^a), Al-P (183→384→251 ^a), γ -GTP(10→295→81 ^a), T. bilirubin(0.3→3.1→0.4 ^a), BUN(21→27→24 ^a)
	59	F	Al-P (13.8→15.3→13.7 ^a), γ -GTP (49→58)
	62	M	LDH (295→648→277 ^a)

a . Follow up

Fig. 7 Usefulness



が有効率を低くしたことの主因と思われるが、この他にも細菌尿存続例が SBTPC 投与例では 2 例 (33.3%) であったのに対し、CDX 投与例では半数にあたる 5 例認められたことも一因と思われる。なお CDX 投与群における交代菌は 6 例から 11 株が認められており、*P. aeruginosa* が 4 株と多かった点はやむを得ないとしても、この他に *Serratia*, NF-GNR, *E. faecalis* が全体で 7 株あり、これらの菌種の出現が SBTPC 投与群との差になったと考えられる。

つぎに第 5 群については、細菌尿存続例が、SBTPC 投与群の 18 例中 7 例 (38.9%) に対し、CDX 投与群では 17 例中 15 例 (88.2%) と有意に多かった ($P < 0.01$) ことが原因であり、第 5 群からの分離菌種としては *E. faecalis*, *Serratia* などが多く、このため第 5 群からの分離菌に対する CDX の MIC は SBTPC に比し有意に耐性側に偏っていた ($P < 0.01$) ことが理由と思われる。

第 6 群においても同様に細菌尿存続例の頻度が SBTPC 投与群の 29 例中 5 例 (17.2%) に対し、CDX 投与群では 25 例中 13 例 (52.0%) と有意に高かったこと ($P < 0.01$) が原因と思われる。その理由として *E. faecalis* を中心とした GPC の頻度が 37.2% と他の疾患病態群からの 18.0% に比し高く、このためもあって第 6 群からの分離菌に対する CDX の MIC が、SBTPC より有意に耐性側に偏っていた ($P < 0.01$) ことが主因と考えられる。

このように第 5 群と第 6 群の複数菌感染例においては、感染菌に対する SBTPC の MIC が CDX よりすぐれていたことが SBTPC 投与群の成績を CDX より高くしたと思われるが、複数菌感染例においては複数菌のひとつが β -lactamase 産生菌であると、その産生する β -lactamase により尿中の薬剤が分解され、単独感染時なら当然消失してもよいはずの MIC の低い相手菌も消失しない場合があることが報告されており¹¹⁾、その基礎的検討も行われているが¹²⁾、 β -lactamase inhibitor である sulbactam を結合した SBTPC は、このような点においても有利であると考えられる。

なお UTI 疾患病態群毎に分離菌に対する SBTPC と CDX の MIC を比較した場合、SBTPC の MIC が CDX より有意にすぐれていたのは第 5 群と第 6 群であり、第 1 群～第 3 群ではいずれも有意差はなく、第 4 群においても SBTPC の MIC が低い傾向 ($P < 0.1$) は認めるものの有意差とはなっていない。

また、SBTPC 投与群内において UTI 疾患病態群間の効果を比較すると、有効率の最も高いのは第 2 群の 100% であり、最も低いのは第 5 群の 55.6% であったが、

有効率に関して 6 群間に有意差は認められていない。一方、CDX 投与群では第 3 群において 83.3% と最も高い有効率を示したが、第 5 群では 17 例中有効例は 1 例も認められず、疾患病態群間の有効率に有意差が認められ ($P < 0.01$)、とくに第 1 群と第 5 群のいずれもカテーテル留置症例において、他群より有効率が有意に低かった。これらのことから SBTPC は複雑性尿路感染症のいずれの疾患病態に対しても幅広く、平均的な臨床効果を示すということが出来よう。

細菌学的効果も SBTPC 投与群において有意に高く、これを菌種毎に比較した場合には *E. faecalis* で有意差がみとめられた。

CDX は *E. faecalis* に対する抗菌力が弱く適応外菌種とされており、今回分離された *E. faecalis* に対する CDX の MIC 分布は SBTPC にくらべて有意に耐性側に偏っており ($P < 0.01$)、抗菌力の面からも当然の成績であると考えられた。

しかし、GPC 全体としてみた場合には SBTPC 投与群における細菌消失率が有意に高く、これは GPC に対する SBTPC の MIC が平均 3.3 管すぐれていたためと思われる。また SBTPC 投与群では SBTPC の MIC が 100 μ g/ml 以下の場合に、CDX 投与群では CDX の MIC が 25 μ g/ml 以下の場合に、それ以上の MIC を示す株より有意に細菌消失率が高いことから、SBTPC の MIC が 200 μ g/ml 以上、CDX では 50 μ g/ml 以上を臨床的な意味で耐性と考えると、GPC では SBTPC 耐性菌が 69 株中 3 株 (4.3%) のみであったのに対し、CDX では 34 株 (49.3%) 認められ、CDX 耐性の頻度が有意に高かったことから納得出来るよう ($P < 0.01$)。

今回の検討では SBTPC の MIC が 100 μ g/ml 以下の株の消失率が 200 μ g/ml 以上の株の消失率より有意に高かったことから、SBTPC 375mg を 1 日 3 回内服した時に除菌される可能性が高いという意味で SBTPC 感性株と考えることにした。尿中細菌の消失は主に薬剤の尿中濃度に影響されると考えられるが¹³⁾、ABPC を 1 回 500mg 内服した時の尿中濃度は、SBTPC 1 回 375mg 内服時の ABPC 濃度に近似することから¹⁴⁾、仮に ABPC 1 日 1.5～2g 内服時にも ABPC の MIC が 100 μ g/ml 以下の株が除菌される可能性が高いと仮定すると、ABPC 耐性の GPC は 69 株中 3 株 (4.3%) と、SBTPC と全く同じであることから、ABPC の常用量を投与した場合の GPC の消失率は、おそらく SBTPC と同等であったらうと予測され、GPC に対しては SBT を結合することの意義はすくないと思われるが、mutual

prodrugとしてのメリットは残ると思われる。

GPCについて β -lactamase non-producerの構成菌種として頻度の高かった *E. coli* と *P. mirabilis* を合わせた場合の細菌消失率は、SBTPC 投与群の41株では92.7%、CDX 投与群の35株では88.6%であり、この間に有意差は認められていない。この場合はSBTPC 耐性菌の頻度が71株中1.4%、CDX 耐性は8.5%と有意差がなかったことにより説明が可能と思われる。

E. coli と *P. mirabilis* の ABPC 耐性株は12株(16.9%)であり、SBTPC 耐性の頻度より有意に高い($P < 0.01$) ことから、おそらく ABPC の細菌学的効果は SBTPC に劣るものと想像されるが、ABPC 耐性の12株はすべて *E. coli* であり *P. mirabilis* は1株も含まれないことから、*E. coli* に対する SBTPC の効果は、ABPC よりすぐれ、ABPC 耐性 *E. coli* に対する SBT 結合の意義があると思われ、一方、*P. mirabilis* に対しては mutual prodrug としての意義のみがあると考えられる。

GPC、*E. coli*、*P. mirabilis* 以外の菌種をまとめた細菌消失率は SBTPC 投与群の87株で67.8%、CDX 投与群の95株で42.1%と、SBTPC 投与群において有意に高く ($P < 0.01$)、これも SBTPC 耐性菌の頻度が50.6%であったのに対し、CDX 耐性菌は74.4%と有意に高かった ($P < 0.01$) ためと考えられる。これらの菌種に対しては ABPC の MIC が $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も69.4%と SBTPC に比し有意に高いことから ($P < 0.01$)、ABPC を投与した場合よりも SBTPC の細菌消失率は高いものと思われ、これらの細菌に対しては ABPC、CDX に比し SBTPC の特徴が最もよく発揮されると言えよう。

β -Lactamase 産生の程度毎に SBTPC 投与群と CDX 投与群における細菌学的効果を比較した場合、 β -lactamase non-producer と low producer に対しては SBTPC 投与群の細菌学的効果が有意にすぐれていたが、これも先に述べた non-producer、low producer のそれぞれに対して、SBTPC の MIC が有意にすぐれ、しかも SBTPC 耐性菌の頻度が non-producer の9.2%、low producer の26.9%と、CDX のそれぞれ44.0%、52.8%より有意に低かった ($P < 0.01$) ためであろう。なお high producer に対する細菌学的効果は両群間に差を認めなかったが、SBTPC 耐性菌の頻度55.4%と、CDX 耐性菌の頻度65.1%の間に差がなかったことを反映したものである。

また SBTPC 投与群内で細菌学的効果を比較した場

合、non-producer 95.0%、low producer 81.8%、high producer 64.2%と次第に細菌消失率が低下しているが、これもそれぞれに対する MIC が順次耐性側に偏ってくることを反映したものであり、SBT がすべての type の β -lactamase を完全に阻害するものではないことを臨床的にも示した結果と思われる。

投与後出現菌の頻度に関しては両群間に差を認めず、いずれも複雑性尿路感染症における一般的出現頻度の範囲内にあり、とくに問題はないと思われた。しかし出現菌の内訳では両群間に差がみられ、SBTPC 投与群では真菌の頻度が高く、CDX 投与群では GNR の頻度が高かった。GNR の中では両群ともに *Serratia* の頻度の高い点で一致していたが、CDX 投与群ではこの他に *P. aeruginosa*、*M. morgani* などの頻度が高かった。最近の新しい広域かつ強力な抗生物質によって複雑性尿路感染症を治療した場合、投与後出現菌として真菌の頻度が高いことはすでに指摘したが¹⁵⁾、SBT や clavulanic acid などの β -lactamase inhibitor を結合または併用した場合にも同様の傾向がうかがえることから^{9,10)}、今後注意深く観察する必要があると思われる。

3. 副作用について

今回の検討では SBTPC 投与群における自覚的副作用の発現頻度が CDX 投与群に比し有意に高かったが、これはもっぱら SBTPC 投与群における下痢、軟便の頻度が高いことによると思われた。SBTPC の副作用については、全国集計にて2163例中6.4%と報告されており¹⁶⁾、今回の副作用発現頻度もほぼこれと同率であったが、全国集計成績でも副作用発現139例中下痢、軟便を中心とした消化器症状が124例(89.2%)を占めており、この点に関しても今回の成績は同じ傾向を示していた。このような下痢、軟便の原因については必ずしも明確ではなく、*C. difficile* が関与しているとも積極的に言い難いとされている¹⁷⁾。

また下痢、軟便の多くは軽度であり、継続投与可能例も多かったが、このことは SBTPC 投与開始早期に糞便中の嫌気性菌が減少するが、投与継続中に菌数が回復し、対照群の糞便細菌数と大差を認めなくなるとの所見¹⁷⁾とよく一致しているように思われ、SBTPC 投与群における下痢、軟便を必ずしも過大視する必要はないようにも思われる。

なお ABPC 投与2364例の検討では、副作用は249例(10.5%)に認められており、このうち、消化器症状は70.7%であったことから¹⁸⁾、SBT 結合によりとくに副作用の発現頻度が高くなったとは言えず、また副作用の

種類でも異質なものが出現したとは思えない。

臨床検査値の異常を呈した症例の頻度については両群間に差を認めず、また軽度かつ一過性の変動であったことから、この点に関しても問題は無いと思われた。

IV. 謝 辞

本研究に参加された臨床施設および担当医を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された臨床施設および担当医

札幌医科大学 泌尿器科 (熊本悦明, 酒井 茂)
市立室蘭総合病院 泌尿器科 (広瀬崇興)
東京大学医学部 泌尿器科 (新島端夫, 岸 洋一)
三井記念病院 泌尿器科 (西村洋司, 諸角誠人, 谷口 淳, 小関清夫)
埼玉中央病院 泌尿器科 (石井泰憲)
同愛記念病院 泌尿器科 (河村 毅)
東京共済病院 泌尿器科 (斉藤 功)
亀田総合病院 泌尿器科 (塚田 修)
焼津市立総合病院 泌尿器科 (北村唯一)
東海大学医学部 泌尿器科 (大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司)
東海大学附属東京病院 泌尿器科 (松下一男)
練馬総合病院 泌尿器科 (森口隆一郎)
岐阜大学医学部 泌尿器科 (西浦常雄, 坂 義人, 竹内敏視)
岐阜市民病院 泌尿器科 (藤広 茂)
岐阜県立岐阜病院 泌尿器科 (酒井俊助)
福井医科大学 泌尿器科 (河田幸道, 清水保夫)
神戸大学医学部 泌尿器科 (石神襄次, 守殿貞夫, 荒川創一, 藤井 明, 梅津敬一)
関西労災病院 泌尿器科 (広岡九兵衛)
兵庫県立加古川病院 泌尿器科 (大島秀夫)
明石市立市民病院 泌尿器科 (大部 亨)
姫路赤十字病院 泌尿器科 (富岡 取)
岡山大学医学部 泌尿器科 (大森弘之, 松村陽右, 公文裕巳, 水野全裕)
川崎医科大学 泌尿器科 (田中啓幹, 天野正道, 鈴木 学)
岡山市立市民病院 泌尿器科 (難波克一)
岡山赤十字病院 泌尿器科 (近藤 淳)
玉野市立玉野市民病院 泌尿器科 (片山泰弘)
川崎医科大学附属川崎病院 泌尿器科 (高田元敬)
津山中央病院 泌尿器科 (赤枝輝明)
笠岡市立市民病院 泌尿器科 (高本 均)
神戸市立西市民病院 泌尿器科 (鎌田日出男)

徳島大学医学部 泌尿器科 (黒川一男, 藤村宣夫)
阿南医師会中央病院 泌尿器科 (小川 功)
徳島市民病院 泌尿器科 (淡河洋一, 秋山昌範)
高知市民病院 泌尿器科 (多田羅 潔)
九州大学医学部 泌尿器科 (熊沢浄一, 北田真一郎, 河野博己)
佐賀医科大学 泌尿器科 (真崎善二郎, 中牟田誠一, 井口厚司, 市木康久)
福岡大学医学部 泌尿器科 (坂本公孝, 大島一寛, 永瀬謙二, 村山 真)
宮崎医科大学 泌尿器科 (石澤靖之, 長田幸夫, 永友和之, 大藤哲郎, 斉藤 康)
三信会原病院 泌尿器科 (原 三信, 吉田 隆)
国立福岡中央病院 泌尿器科 (森田一喜朗, 吉峰一博)
浜の町病院 (相戸賢二)
九州厚生年金病院 泌尿器科 (尾本徹男, 八木拉朗)
新日本製鉄㈱八幡製鉄所病院 泌尿器科 (永芳弘之)
福岡県済生会八幡病院 泌尿器科 (佐藤伸一)
北九州市立小倉病院 泌尿器科 (安東 定)
宮崎県立宮崎病院 泌尿器科 (蓑田国広)
九州労災病院 泌尿器科 (伊東健治)
国立中津病院 泌尿器科 (蓑田 優)
広島赤十字病院 泌尿器科 (平田 弘)
鹿児島大学医学部 泌尿器科 (大井好忠, 川島尚志, 川原元司, 後藤俊弘)
鹿児島市立病院 泌尿器科 (阿世知節夫, 加治木邦彦)

文 献

- 1) BALTZER, B.; E. BINDERUP, W. VON Daehne, W. O. GODTPREDSSEN, K. HANSEN, B. Nielsen, H. SØRENSEN & S. VANGEDAL: Mutual pro-drug of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. The Journal of Antibiotics 33: 1183-1192, 1980
- 2) 加納 弘, 他: Sultamicillin の実験動物における吸収, 分布, 代謝及び排泄. Chemotherapy 33 (S-2): 128~153, 1985
- 3) 横田 健, 鈴木映子, 吉田玲子: Sultamicillin の抗菌力及びペニシリン結合蛋白に対する親和性. Chemotherapy 33 (S-2): 10~22, 1985
- 4) 河田幸道: 新薬シンポジウム, スルタミシリン, 泌尿器科領域. 第32回日本化学療法学会総会(演), 札幌, 1984
- 5) UTI 研究会 (代表 大越正秋, 河村信夫): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. Chemotherapy 28: 321-341, 1980

- 6) UTI 研究会 (代表 大越正秋) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. *Chemotherapy* 28 : 1351~1358, 1980
- 7) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 8) 河田幸道, 他 (13施設及び関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する T-1982 (Cefbuperazone) と Cefmetazole の比較検討. *感染症学雑誌* 57 : 470~486, 1983
- 9) 河田幸道, 他 (20施設及び関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) と Cefatrizine propylene glycol の比較検討. *Chemotherapy* 31 (S-2) : 64~82, 1983
- 10) 河田幸道, 他 (20施設及び関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam と Cefoperazone 併用の臨床的意義. *Chemotherapy* 32 (S-4) : 606~626, 1984
- 11) 兼松 稔 : 尿路の混合感染症における β -lactamase の意義とその対策に関する実験的研究. *日泌尿会誌* 74 : 1140~1160, 1983
- 12) KAWADA, Y. ; D. GREENWOOD & F. O'GRADY : Response of *Escherichia coli* to beta-lactam antibiotics : Effect of the concomitant presence of Staphylococci exhibiting inducible beta-lactamase activity. *Infection* 8 : 81-85, 1980
- 13) STAMEY, T. A. ; D. E. GOVAN & J. M. PALMER : The localisation and treatment of urinary tract infections : The role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels. *Medicine* 44 : 1-36, 1965
- 14) 岡田敬司, 他 : Sultamicillin 連続投与時の体内動態および安全性に関する検討. *感染症学雑誌* (投稿中)
- 15) 河田幸道 : 第3世代セフェム系抗生物質 (その有用性について) 泌尿器科. *診断と治療* 71 : 1405~1410, 1983
- 16) 斉藤 玲 : 新薬シンポジウム, スルタミシリン, 副作用. 第32回日本化学療法学会総会 (演), 札幌, 1984
- 17) 常岡健二, 上野一恵, 他 : ヒト腸内細菌叢・糞便性状におよぼす sultamicillin の影響. *Chemotherapy* 33 (S-2) : 154~169, 1985
- 18) JAPIC-DOC : 1972~1984, ABPC 比較試験.

COMPARATIVE STUDIES OF SULTAMICILLIN AND CEFADROXIL
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

TSUNEO NISHIURA and YOSHITO BAN

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO and SHIGERU SAKAI

Department of Urology, Sapporo Medical College

MASAAKI OHKOSHI, NOBUO KAWAMURA and KEISHI OKADA

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

TADAO NIJIMA and YOICHI KISHI

Department of Urology, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

JOJI ISHIGAMI and SOICHI ARAKAWA

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA and NOBUO FUJIMURA

Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine Kyushu University

SEIICHI NAKAMUTA

Department of Urology, Saga Medical School

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine Kagoshima University

KAZUE UENO and KUNITOMO WATANABE

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University
School of Medicine

TSUNEO TANAKA

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

Sultamicillin, a mutual pro-drug of β -lactam antibiotic is p-toluensulfonate (tosilate) salt of a linked ester of ampicillin and sulbactam, a β -lactamase inhibitor. The present study was designed to compare the safety and efficacy of sultamicillin and cefadroxil on complicated urinary tract infections by a prospective randomized double blind method.

A total of 224 patients with complicated urinary tract infections were accumulated from 51 institutes. All patients were shown to have pyuria of 5 or more WBCs per high power field, bacteriuria of 10^4 or more bacteria per ml of urine and underlying urinary disease. Patients received either 1125 mg of sultamicillin or 750 mg of cefadroxil a day in 3 divided dose for 5 days by oral administration. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Of the 224 patients admitted to the study, 113 received sultamicillin and 111 received cefadroxil. No significant difference in background factors was observed between the two treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 69.9% of the patients receiving sultamicillin and in 39.6% of the patients receiving cefadroxil. This difference was statistically significant ($p < 0.01$). When clinical efficacies were evaluated in relation to the type of infection which were classified into 6 categories, sultamicillin was significantly more effective than cefadroxil in Group 1 (mono-microbial infections with indwelling catheter), Group 5 (poly-microbial infections with indwelling catheter) and Group 6 (poly-microbial infections without indwelling catheter) which usually are regarded as difficult to treat.

The overall bacteriological eradication rates obtained were 81.7% of 174 strains in the sultamicillin group and 61.5% of 169 strains in the cefadroxil group. This difference was also significant ($p < 0.01$).

Side effects were observed in 6.9% of the patients in the sultamicillin group, which was significantly higher than the rate of 1.3% recorded in the cefadroxil group. Diarrhea and loose stool were predominant in the sultamicillin group but most of them were mild and tolerated with continued administration of sultamicillin.

From the results obtained in this study, we concluded that sultamicillin, regardless of somewhat high incidence of side effects, was useful in the treatment of various types of complicated urinary tract infections.