

複雑性尿路感染症に対する Sulbactam・Ampicillin と Piperacillin の比較検討

河田幸道

福井医科大学 泌尿器科学教室 (現岐阜大学医学部泌尿器科学教室*)

熊本悦明

札幌医科大学 泌尿器科学教室

北川龍一

順天堂大学医学部 泌尿器科学教室

町田豊平・清田 浩

東京慈恵会医科大学 泌尿器科学教室

大越正秋

東海大学医学部 泌尿器科学教室

坂 義人

岐阜大学医学部 泌尿器科学教室

守殿貞夫・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

仁平寛巳

広島大学医学部 泌尿器科学教室

黒川一男

徳島大学医学部 泌尿器科学教室

熊沢浄一・尾形信雄

九州大学医学部 泌尿器科学教室

江藤耕作

久留米大学医学部 泌尿器科学教室

大井好忠

鹿児島大学医学部 泌尿器科学教室

上野一恵・加藤直樹

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

田中恒男・郡司篤晃

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

β -Lactamase 阻害剤である Sulbactam (SBT) と Ampicillin (ABPC) の1:2の配合剤の、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、Piperacillin (PIPC) を対照薬とした well controlled study を行った。

SBT・ABPCは1回1.5g, PIPCは1回2gをいずれも1日2回, 5日間静注した後, UTI薬効評価基準により臨床効果を判定したが, 背景因子としての PIPCの MIC分布に関して両群間に有意差が認められたため, Mantel-Haenszel法を用い, 2群間の偏りを補正して有意性の検定を行った。

総合有効率は SBT・ABPC 投与群の101例で65.3%, PIPC 投与群の98例で60.2%であり, 両群間に有意差を認めず, UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも差を認めなかった。また細菌消失率は SBT・ABPC 投与群で171株中80.7%, PIPC 投与群で170株中78.2%であり, やはり両群間に有意差を認めず, 菌種毎に比較した場合にも差を認めなかった。

* 岐阜市司町40

投与後出現細菌の頻度、出現菌種の内訳に関しても差を認めず、副作用は SBT・ABPC 投与群で 2 例 (1.4%)、PIPC 投与群で 1 例 (0.7%) 認められたがその頻度に関して両群間に差を認めず、また臨床検査の異常値発現頻度に関しても差を認めなかった。

これらの結果から、SBT・ABPC は PIPC 同様複雑性尿路感染症の治療において有用な薬剤であると考えられた。

Key words: Sulbactam・Ampicillin, 複雑性尿路感染症, Well controlled study, Piperacillin

Sulbactam (SBT) はファイザー社中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor で、Fig. 1 の構造式を有する。SBT 自体の抗菌力は一部の細菌を除いて弱いが、各種細菌の産生する β -lactamase に不可逆的に結合してその活性を阻害することから、各種の β -lactam 剤を配合することにより、その抗菌力を増強することが可能であり¹⁾、すでに SBT と Cefoperazone (CPZ) の配合剤、SBT と Ampicillin (ABPC) とをエステル結合し、トシル塩とした経口剤 Sultamicillin (SBTPC) については臨床的にも検討が終了しており、尿路感染症に対する効果の面からも、いずれも SBT を配合することの臨床的意義が確認されている²⁾。

一方、ABPC は古くより常用されている抗菌剤であるが、近年 β -lactamase 産生株の増加に伴い ABPC 耐性菌が増加していることから、この ABPC に SBT を配合することが試みられ、細菌学的には ABPC 単独に比べ、耐性株に対する MIC の増強が顕著に認められるなどの配合意義が確認されている³⁾。

そこで我々は、ABPC に SBT を配合することの臨床的意義を確認し、尿路感染症に対する SBT・ABPC 注射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、Piperacillin (PIPC) を対照薬とした well controlled study 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 (第 3 版)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 才以上の入院症例とした。これらの症例は昭和 61 年 8 月から 62 年 3 月の間に全国 52 施設の泌尿器科で入院加療を行った症例である。

2. 供用薬剤

検討薬剤として 1 バイアル中に SBT 0.5 g, ABPC 1 g を含有する製剤を、また対照薬剤として 1 バイアル中に PIPC 2 g を含有する製剤 (富山化学工業株式会社提供) を用いた。対照薬剤として PIPC を選んだ理由は、ABPC と同じペニシリン系の注射剤の中で、PIPC が複雑性尿路感染症の治療に最も広く用いられ、しかもその

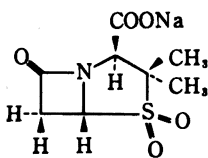
有効性と安全性に対する評価が一定していることによる。

薬剤の外観および含量による両剤の識別が不能となるように、淡黄色不透明なフィルムで各バイアルをシュリンク包装し、いずれも 1 症例分として 11 バイアル (投薬用 10 バイアル, 保管用 1 バイアル) を 1 箱に収め、薬剤名を「S・P」と記載したラベルを貼付し、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, 郡司篤晃) が無作為に行い、組ごとにセットして各研究参加施設に送付したが、キーテーブル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 3 バイアルについて、臨床検討開始前と終了後の 2 回、国立予防衛生研究所に依頼して行った。

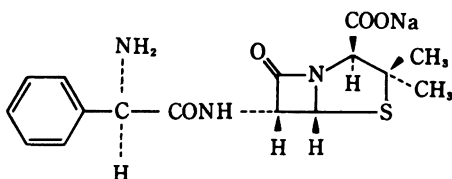
含量試験の方法は日本抗生物質医薬品基準に準拠し、SBT は *Escherichia coli* 273 株, ABPC は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株, PIPC は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を試験菌とした円筒平板

Sulbactam



(MW=255.22)

Ampicillin



(MW=371.39)

Fig. 1. Chemical structure of sulbactam and ampicillin

法により行った。

3. 投与方法

両剤ともに1回1バイアルを1日2回(朝・夕)、注射用蒸留水20mlに溶解して静注した。したがって1日投与量はSBT・ABPCでは3g(SBT 1g, ABPC 2g)、PIPCでは4gとなるが、このような投与量を設定した理由は、両剤の通常投与量がABPCは1日2g、PIPCは1日4gになっていることによる。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

臨床効果は投薬前後に検尿と尿培養を行い、UTI薬効評価基準(第3版)に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例などは除外症例とし、また規定どおりに投薬や検査が行われなかった症例などは脱落症例とし、いずれも臨床効果の判定は行わなかった。

これらの除外、脱落症例の判定、および臨床効果の判定は、研究代表者(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)および共同研究者の中から選ばれた5名の委員(清田 浩, 坂 義人, 荒川創一, 公文裕巳, 尾形信雄)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することとしたが、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時間培養後菌数を判定し、菌数判定後ただちに岐阜大学医学部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⁹⁾に従い、 10^6 コ/mlと 10^8 コ/ml菌液接種時についてSBT・ABPC、PIPCおよびABPCのMICを測定したが、今回の検討には 10^6 コ/ml菌液接種時のMICを用いた。

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を β -lactamase高産生菌、acidometry diskには陰性であるがnitrocefin diskには陽性を示す株を低産生菌、両diskともに陰性の株を非産生菌と判定した。

6. 副作用の検討

副作用は除外、脱落例を含め、検討可能なすべての症例について自・他覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響について検討した。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「明らかに関係あり」から「関係なし」に至る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薬剤の有用性を判定した。有用性の判定には一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10cmの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

臨床検討期間終了後ケースカードを回収し、記載内容を確認した後、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薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認した上で、研究参加者立ち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の直接確率計算法、Mann-WhitneyのU検定法およびMantel-Haenszel法を用いた。この場合、危険率は両側危険率を採用し、危険率5%以下を有意水準と考えたが、図表中には危険率5%以下($p < 0.05$)の場合には*、1%以下($p < 0.01$)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、まず開始前の検体は表示力価に対してSBTは101.2%、ABPCは101.8%、PIPCは99.8%であり、また終了後の検体はSBTは98.0%、ABPCは96.3%、PIPCは100.0%であり、いずれも基準に合致するものであった。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例はTable 1のように全体で279例であるが、このうち除外例が79例、脱落例が1例あり、これらを除くSBT・ABPC投与群の101例、PIPC投与群の98例について背景因子の検討および臨床効果の判定が行われた。

除外および脱落の理由はTable 2に示したが、除外理由としては尿中生菌数が 10^4 コ/ml未満のものおよび真菌感染例が多く、また脱落の1例は副作用のため投薬が中止された症例であった。

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、いずれの因子も両群間に有意差を認めなかった。また原因菌分布に関しても、Table 3のように差は見られず、両群ともに *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* などの頻度が高かった。

原因菌に対する SBT・ABPC, PIPC, ABPC の MIC は SBT・ABPC 投与群から分離された171株中の156株, PIPC 投与群から分離された170株中の163株について測定されたが、Fig. 3のように、SBT・ABPC と ABPC の MIC に関しては両群間に差を認めないものの、PIPC の MIC は SBT・ABPC 投与群から分離された株に対する MIC が PIPC 投与群から分離された株に対する MIC より優れており、この間に有意差が認められた。このため総合臨床効果、膿尿効果、細菌尿効果および細菌学的効果を比較検討する際には Mantel-Haenszel 法を用い、2群間の偏りを補正して有意性を検定することとした。

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、MIC の測定が行われた319株に対する SBT・ABPC, PIPC, ABPC の MIC を比較すると、全体として見た場合、PIPC の MIC が最も優れ、ついで SBT・ABPC,

ABPC の順となっており、それぞれの間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.01$)。

これを β -lactamase 産生能の程度毎に比較すると Fig. 4のように、高産生菌に対する MIC は PIPC が最も優れ、ついで SBT・ABPC, ABPC の順となっており、それぞれの間に有意差が認められている。低産生菌に対する MIC も PIPC が SBT・ABPC, ABPC より有意に優れているが、SBT・ABPC と ABPC の間には有意差を認めていない。また非産生菌に対する3剤の MIC には大差を認めないが、推計学的には ABPC の MIC が SBT・ABPC, PIPC より有意に優れ、SBT・ABPC と PIPC の間には有意差を認めなかった。

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84株では高産生菌、低産生菌共に各6株 (7.1%) であり、大部分が非産生菌であったのに対し、グラム陰性桿菌 (GNR) の236株では高産生菌が163株 (69.1%) と多くを占め、低産生菌は52株 (22.0%)、非産生菌は僅かに21株 (8.9%) のみであった。また菌種別には *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia* では分離株のすべてが高産生菌であった。

5. 臨床効果

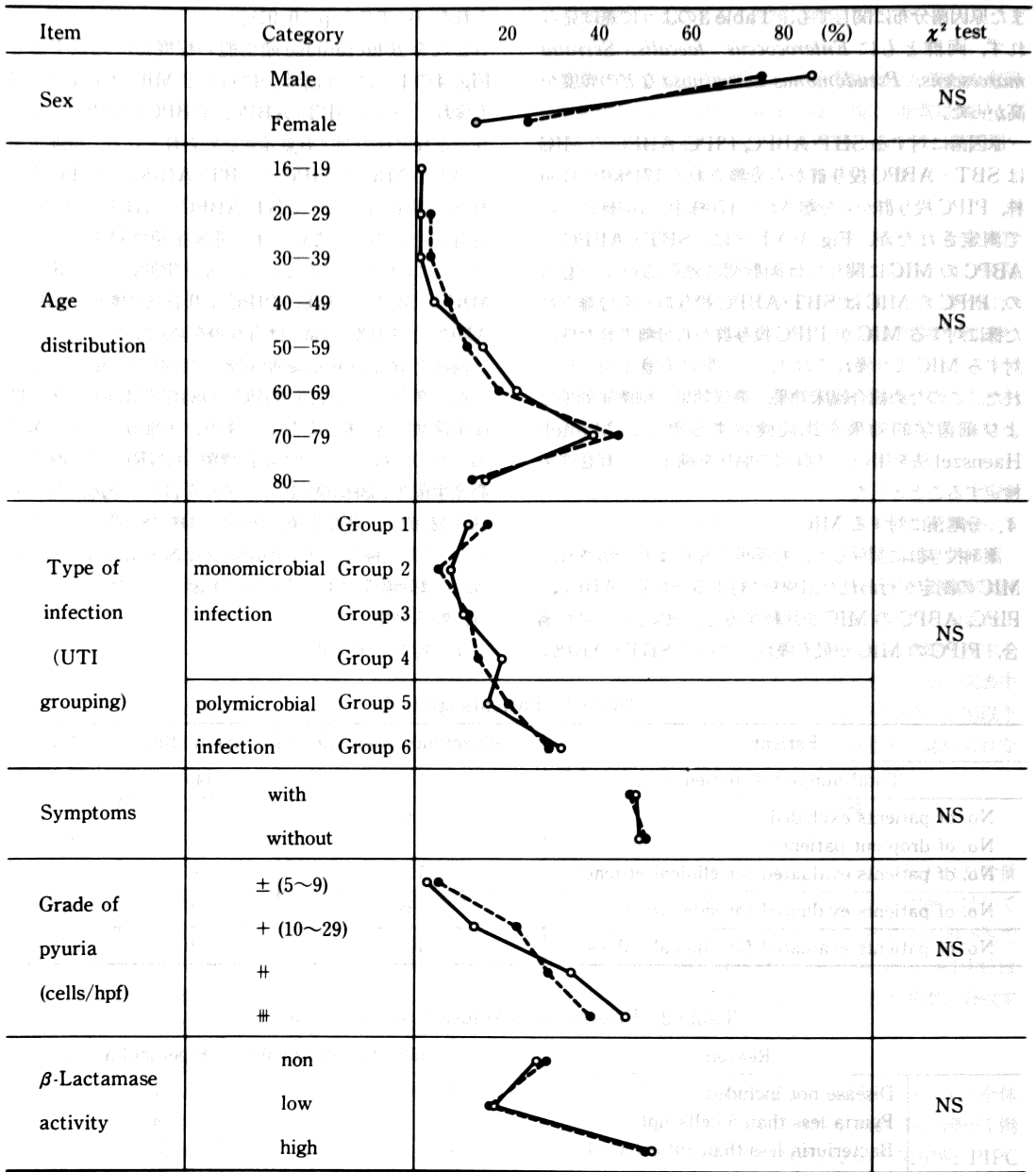
1) 総合臨床効果

Table 1. Patients studied

Patient	Sulbactam・Ampicillin	Piperacillin	χ^2 test
Total number of patients	139	140	
No. of patients excluded	37	42	
No. of drop-out patients	1	0	NS
No. of patients evaluated for clinical efficacy	101	98	
No. of patients evaluated for side effects	138	139	NS
No. of patients evaluated for clinical values	102	99	NS

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

Reason		Sulbactam・Ampicillin	Piperacillin	χ^2 test
Exclusion	Disease not included	0	1	NS
	Pyuria less than 5 cells/hpf	4	4	
	Bacteriuria less than 10^4 cells/ml	11	11	
	Infection due to fungi	10	11	
	Missed the time of examination	3	6	
	Error of dosage	3	2	
	Error of pre-treatment or concomitant drug	4	1	
	No examination	2	6	
	Sub-total	37	42	
Drop-out	Discontinued due to side effect	1	0	
Total		38	42	



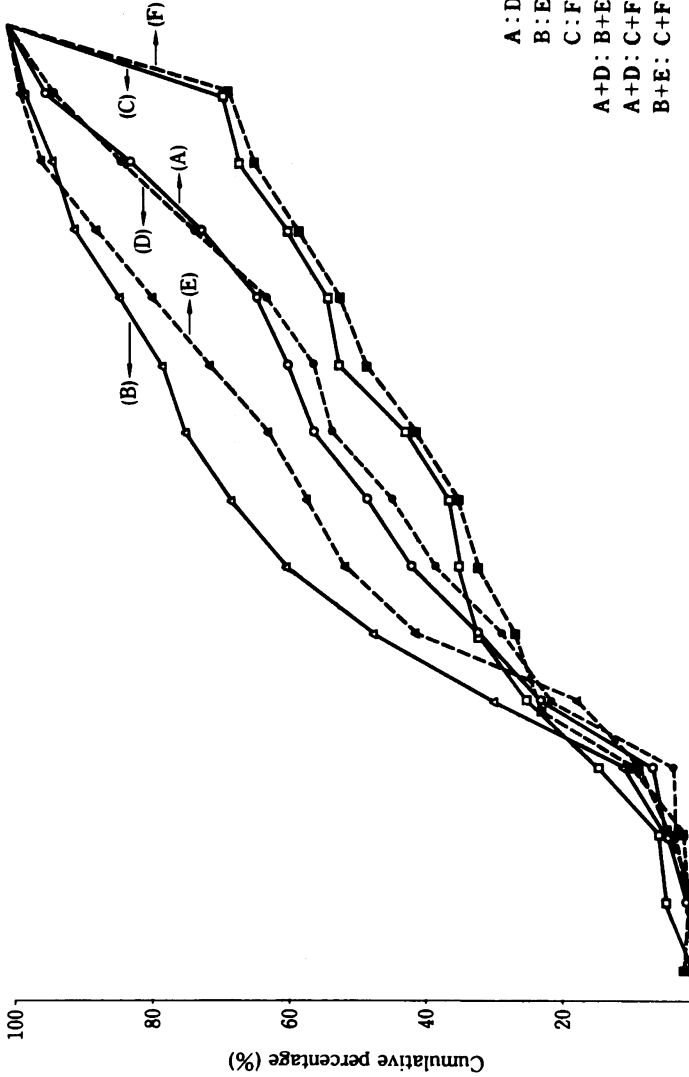
○——○ subtactam-ampicillin
 ●- - -● piperacillin

Fig. 2. Background characteristics of patients

Table 3. Organisms isolated from urine

Isolated organism		No. of strains (%)		χ^2 test
		sulbactam·ampicillin	piperacillin	
GPC ^{a)}	<i>S. aureus</i>	4 (2.3)	5 (2.9)	NS
	<i>S. epidermidis</i>	5 (2.9)	6 (3.5)	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	4 (2.3)	3 (1.8)	
	<i>Streptococcus</i> sp.	1 (0.6)	1 (0.6)	
	<i>E. faecalis</i>	24 (14.0)	29 (17.1)	
	<i>Enterococcus</i> sp.	4 (2.3)	3 (1.8)	
	Other GPC ^{a)}	1 (0.6)	1 (0.6)	
	Sub-total	43 (25.1)	48 (28.2)	
GPR ^{b)}		1 (0.6)	0 (0)	—
GNR ^{d)}	<i>E. coli</i>	19 (11.1)	9 (5.3)	NS
	<i>Citrobacter</i> sp.	2 (1.2)	3 (1.8)	
	<i>K. pneumoniae</i>	12 (7.0)	9 (5.3)	
	<i>K. oxytoca</i>	2 (1.2)	1 (0.6)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1 (0.6)	0 (0)	
	<i>E. cloacae</i>	5 (2.9)	6 (3.5)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	1 (0.6)	7 (4.1)	
	<i>S. marcescens</i>	19 (11.1)	16 (9.4)	
	<i>S. liquefaciens</i>	0 (0)	1 (0.6)	
	<i>P. mirabilis</i>	2 (1.2)	6 (3.5)	
	<i>P. vulgaris</i>	2 (1.2)	1 (0.6)	
	<i>P. rettgeri</i>	1 (0.6)	1 (0.6)	
	<i>Providencia</i> sp.	1 (0.6)	2 (1.2)	
	<i>M. morgani</i>	2 (1.2)	3 (1.8)	
	<i>P. aeruginosa</i>	26 (15.2)	25 (14.7)	
	<i>P. cepacia</i>	1 (0.6)	0 (0)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	4 (2.3)	4 (2.3)	
	<i>X. maltophilia</i>	8 (4.7)	7 (4.1)	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	7 (4.1)	9 (5.3)	
	<i>A. calcoaceticus</i>	6 (3.5)	5 (2.9)	
<i>Alcaligenes</i> sp.	2 (1.2)	4 (2.3)		
Other NF-GNR ^{c)}	1 (0.6)	2 (1.2)		
Other GNR ^{d)}	3 (1.8)	1 (0.6)		
Sub-total		127 (74.3)	122 (71.8)	
Total		171 (100)	170 (100)	—

^{a)} GPC : Gram-positive coccus^{b)} GPR : Gram-positive rods^{c)} NF-GNR : glucose non-fermenting Gram-negative rods^{d)} GNR : Gram-negative rods



U-test
 A : D NS
 B : E *
 C : F NS
 A + D : B + E **
 A + D : C + F **
 B + E : C + F **

Treatment group	MIC of	MIC (µg/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	
Subactam · Ampicillin	subactam · ampicillin (A)		2	5	3	25	14	15	10	12	6	7	12	17	20	8	
	piperacillin (B)		1	6	10	29	27	20	13	10	5	9	11	5	6	4	156
	ampicillin (C)	1	6	1	14	16	11	4	3	10	14	3	9	11	4	49	
Piperacillin	subactam · ampicillin (D)	1	2		3	29	11	16	11	13	4	12	14	20	17	10	
	piperacillin (E)		1	7	6	15	37	17	9	9	14	14	14	12	5	3	163
	ampicillin (F)	3		1	11	22	6	9	4	10	12	6	10	10	7	52	

Fig. 3. MIC distribution for isolates (10⁶ cells/ml)

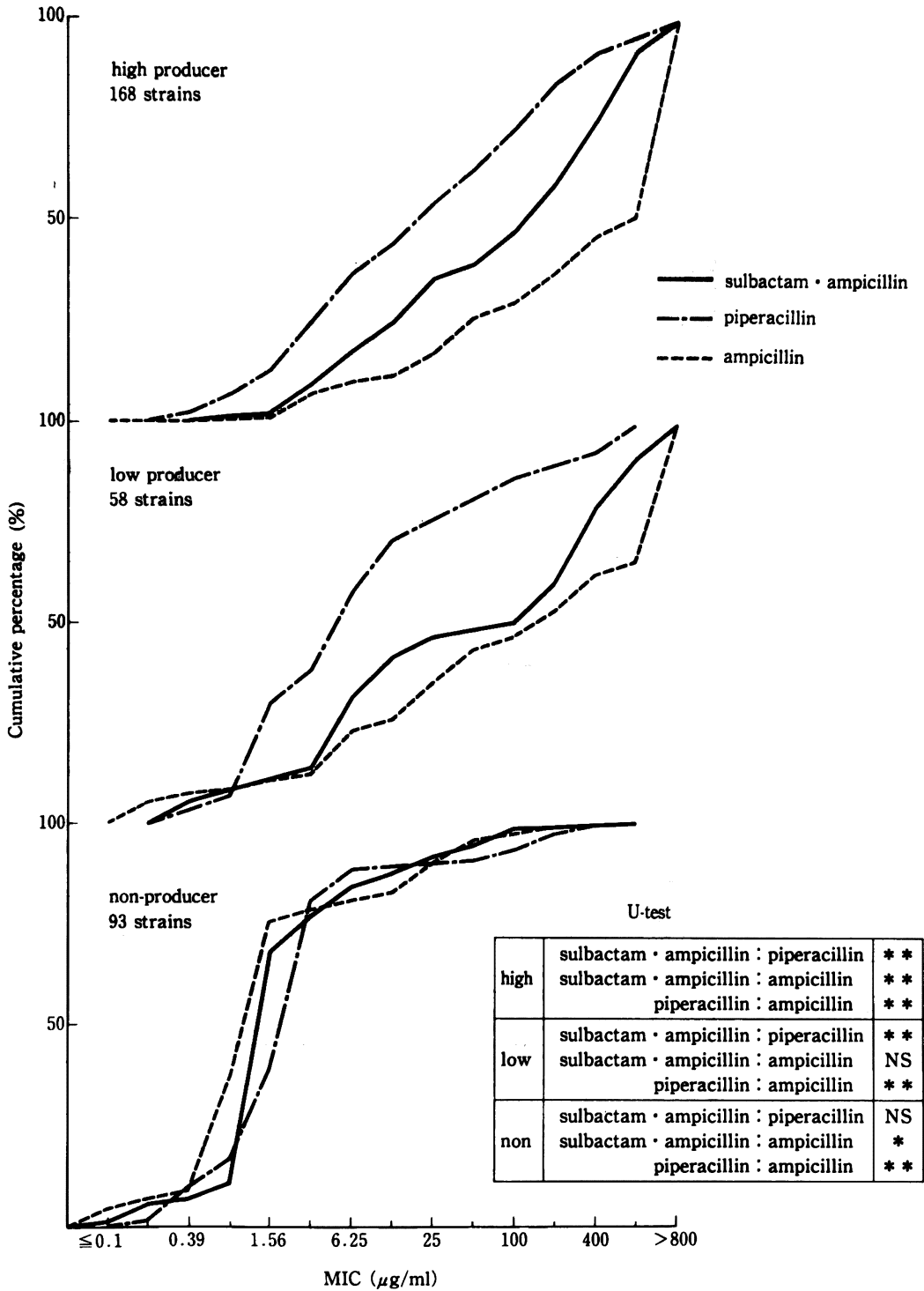
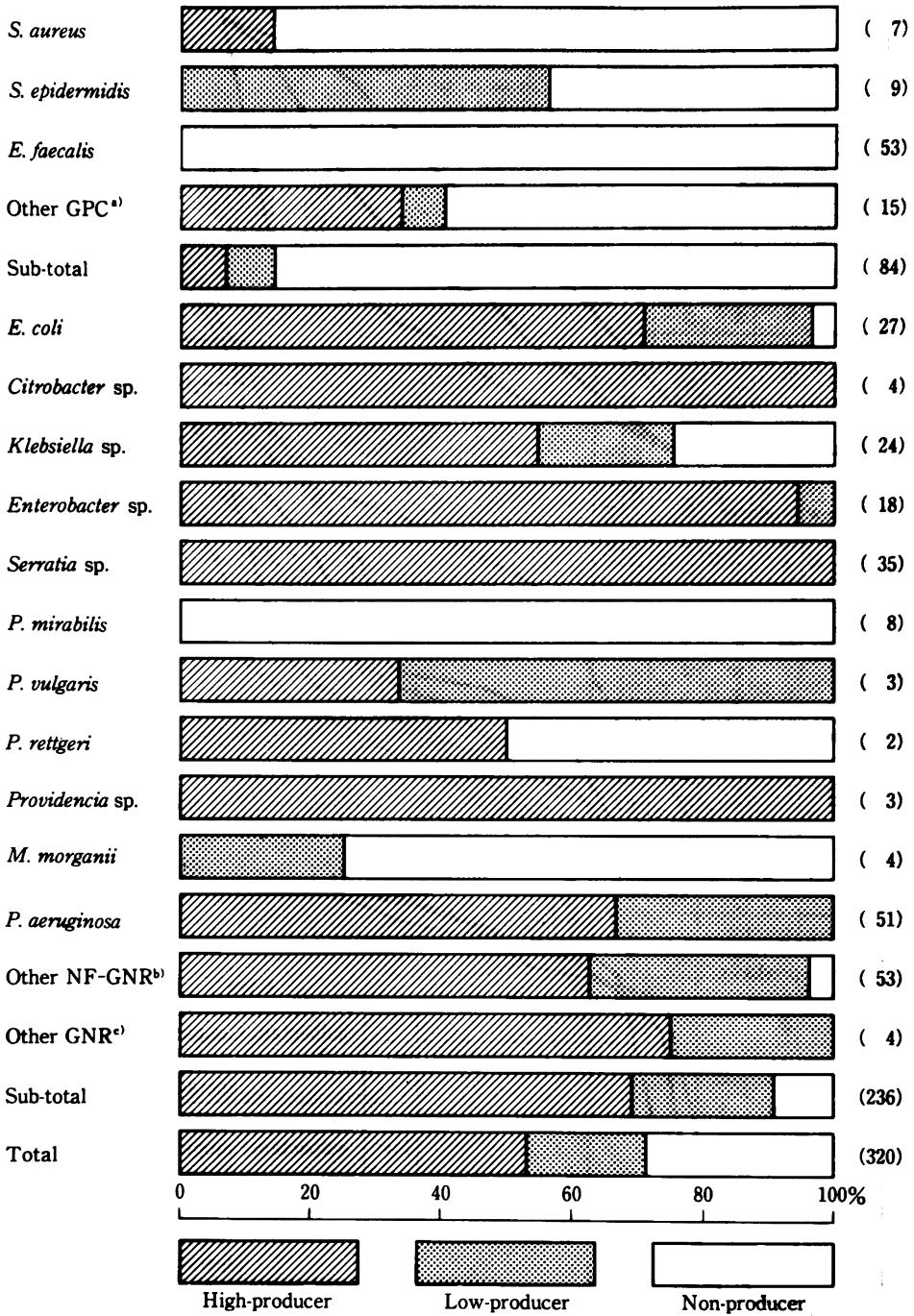


Fig. 4. MIC and β-lactamase activity (10⁶ cells/ml)



(): No. of strains tested

- a) GPC : Gram-positive coccus
- b) NF-GNR : glucose non-fermenting Gram-negative rods
- c) GNR : Gram-negative rods

Fig. 5. β -Lactamase activity

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 SBT・ABPC 投与群の101例では著効29例 (28.7%)、有効37例 (36.6%) であり、著効を含めた有効率 (以下有効率) は65.3%と、PIPC 投与群の98例における著効24例 (24.5%)、有効35例 (35.7%)、有効率60.2%との間に有意差を認めず、Mantel-Haenszel 法を用いた検討でも有意差を認めなかった。これを UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも、いずれの病態群においても有意差は認められず、両剤ともにカテーテル留置症例 (第1群および第5群) に対する効果は若干低いものの、カテーテル非留置症例に対する効果はともに優れていた。

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、細菌尿効果ともU検定法、Mantel-Haenszel 法のいずれによっても両群間に有意差を認めなかった。

II) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医がそれぞれ独自に判定した臨床効果も、Table 6のように両群間に有意差を認めなかった。

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、排尿痛について検

討したが、Table 7のようにいずれの症状に対する効果も両群間に差を認めず、両群ともに頻尿に対する効果は若干低いものの、発熱および排尿痛に対する効果は優れていた。

IV) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 8のように、SBT・ABPC 投与群から分離された171株中138株 (80.7%)、PIPC 投与群から分離された170株中133株 (78.2%) が消失し、細菌消失率に関して両群間に差を認めず、PIPCの MIC 分布の偏りを補正して検定した場合にも、両群間に有意差は認められなかった。

これを GPC と GNR に分けて検討した場合にも、いずれにおいても両群間に差は認められず、また菌種毎に検討しても差はなかったが、SBT・ABPC 投与群においては *P.aeruginosa* の消失率が26株中の34.6%と、他菌種に比べ低率であった。

つぎに β -lactamase 産生能と細菌学的効果との関係は Table 9に示したが、産生能の程度毎に細菌消失率を比較した場合、いずれにおいても両群間に有意差を認めなかったが、各薬剤投与群内で β -lactamase 産生能と細菌消失率との関係を見ると、両群ともに非産生菌の消失率が最も高く、ついで低産生菌、高産生菌の順となっ

Table 4. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patient (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	U-test
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	sublactam・ampicillin piperacillin	12 (11.9) 16 (16.3)	2 2	3 5	7 9	5/ 12 (41.7) 7/ 16 (43.8)	NS
	2nd group (Post prostatectomy)	sublactam・ampicillin piperacillin	8 (7.9) 5 (5.1)	0 0	6 2	2 3	6/ 8 (75.0) 2/ 5 (40.0)	NS
	3rd group (Upper UTI)	sublactam・ampicillin piperacillin	11 (10.9) 12 (12.2)	5 6	4 4	2 2	9/ 11 (81.8) 10/ 12 (83.3)	NS
	4th group (Lower UTI)	sublactam・ampicillin piperacillin	20 (19.8) 14 (14.3)	11 7	5 6	4 1	16/ 20 (80.0) 13/ 14 (92.9)	NS
	Sub-total	sublactam・ampicillin piperacillin	51 (50.5) 47 (48.0)	18 15	18 17	15 15	36/ 51 (70.6) 32/ 47 (68.1)	NS
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	sublactam・ampicillin piperacillin	17 (16.8) 21 (21.4)	2 1	5 4	10 16	7/ 17 (41.2) 5/ 21 (23.8)	NS
	6th group (Catheter not indwelling)	sublactam・ampicillin piperacillin	33 (32.7) 30 (30.6)	9 8	14 14	10 8	23/ 33 (69.7) 22/ 30 (73.3)	NS
	Sub-total	sublactam・ampicillin piperacillin	50 (49.5) 51 (52.0)	11 9	19 18	20 24	30/ 50 (60.0) 27/ 51 (52.9)	NS
Total		sublactam・ampicillin piperacillin	101 (100) 98 (100)	29 24	37 35	35 39	66/ 101 (65.3) 59/ 98 (60.2)	NS

Table 5. Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
	Treatment group				
Eliminated	sulbactam · ampicillin piperacillin	29	11	21	61 (60.4)
		24	11	17	52 (53.1)
Decreased	sulbactam · ampicillin piperacillin	0	2	1	3 (3.0)
		1	0	1	2 (2.0)
Replaced	sulbactam · ampicillin piperacillin	1	1	7	9 (8.9)
		3	2	9	14 (14.3)
Unchanged	sulbactam · ampicillin piperacillin	0	5	23	28 (27.7)
		7	2	21	30 (30.6)
Effect on pyuria (%)	sulbactam · ampicillin piperacillin	30 (29.7)	19 (18.8)	52 (51.5)	101
		35 (35.7)	15 (15.3)	48 (49.0)	98
Excellent	sulbactam · ampicillin piperacillin	29 (28.7) 24 (24.5)	U-test Mantel-Haenszel test		
Moderate	sulbactam · ampicillin piperacillin	37 (36.6) 35 (35.7)	Effect on pyuria	NS	NS
			Effect on bacteriuria	NS	NS
Poor	sulbactam · ampicillin piperacillin	35 (34.7) 39 (39.8)	Overall clinical efficacy	NS	NS

Table 6. Clinical assessment by doctors

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)	U-test
Sulbactam · ampicillin	101	36	29	11	25	65/101 (64.4)	NS
Piperacillin	98	26	33	14	25	59/98 (60.2)	

Table 7. Effect on subjective symptoms

Symptoms	Treatment group	No. of patients	Resolved	Improved	Unchanged	U-test
Fever	sulbactam · ampicillin	21	18 (85.7)	0 (0)	3 (14.3)	NS
	piperacillin	23	18 (78.3)	2 (8.7)	3 (13.0)	
Urinary frequency	sulbactam · ampicillin	38	17 (44.7)	8 (21.1)	13 (34.2)	NS
	piperacillin	28	10 (35.7)	6 (21.4)	12 (42.9)	
Pain on micturition	sulbactam · ampicillin	28	21 (75.0)	3 (10.7)	4 (14.3)	NS
	piperacillin	16	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0)	

() : %

Table 8. Bacteriological response

Isolated organism	Sulbactam · Ampicillin			Piperacillin			χ^2 , Fisher's test
	no. of strains	eradicated (%)	persisted	no. of strains	eradicated (%)	persisted	
<i>S. aureus</i>	4	4 (100)		5	4 (80.0)	1	NS
<i>S. epidermidis</i>	5	5 (100)		6	6 (100)		NS
<i>E. faecalis</i>	24	21 (87.5)	3	29	25 (86.2)	4	NS
Other GPC ^{a)}	10	9 (90.0)	1	8	7 (87.5)	1	NS
Sub-total	43	39 (90.7)	4	48	42 (87.5)	6	NS
GPR ^{b)}	1	1 (100)		0			—
<i>E. coli</i>	19	19 (100)		9	8 (88.9)	1	NS
<i>Citrobacter</i> sp.	2	2 (100)		3	3 (100)		NS
<i>Klebsiella</i> sp.	15	12 (80.0)	3	10	7 (70.0)	3	NS
<i>Enterobacter</i> sp.	6	4 (66.7)	2	13	9 (69.2)	4	NS
<i>Serratia</i> sp.	19	14 (73.7)	5	17	11 (64.7)	6	NS
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100)		6	6 (100)		NS
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100)		1	1 (100)		NS
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)		1	0 (0)	1	NS
<i>Providencia</i> sp.	1	1 (100)		2	1 (50.0)	1	NS
<i>M. morganii</i>	2	2 (100)		3	3 (100)		NS
<i>P. aeruginosa</i>	26	9 (34.6)	17	25	16 (64.0)	9	NS
Other <i>Pseudomonas</i> sp.	5	5 (100)		4	4 (100)		NS
<i>X. maltophilia</i>	8	7 (87.5)	1	7	5 (71.4)	2	NS
<i>Flavobacterium</i> sp.	7	6 (85.7)	1	9	8 (88.9)	1	NS
<i>A. calcoaceticus</i>	6	6 (100)		5	5 (100)		NS
<i>Alcaligenes</i> sp.	2	2 (100)		4	2 (50.0)	2	NS
Other NF-GNR ^{c)}	1	1 (100)		2	2 (100)		NS
Other GNR ^{d)}	3	3 (100)		1	0 (0)	1	NS
Sub-total	127	98 (77.2)	29	122	91 (74.6)	31	NS
Total	171	138 (80.7)	33	170	133 (78.2)	37	NS

^{a)} GPC: Gram-positive coccus^{b)} GPR: Gram-positive rods^{c)} NF-GNR: glucose non-fermenting Gram-negative rods^{d)} GNR: Gram-negative rods

Mantel-Haenszel test: NS

Table 9. β -Lactamase activity and bacteriological response

Treatment group	β -Lactamase activity		
	high	low	non
Sulbactam · ampicillin	63/84 (75.0)	22/29 (75.9)	41/44 (93.2)
Piperacillin	59/85 (69.4)	23/29 (79.3)	44/49 (89.8)
χ^2 , Fisher's test	NS	NS	NS

No. of strains eradicated/no. of strains isolated (): %

ており、SBT・ABPC 投与群では非産生菌と低産生菌の間に傾向差($p < 0.1$)、非産生菌と高産生菌の間に有意差($p < 0.05$)が、また PIPC 投与群では非産生菌と高産生菌の間に有意差($p < 0.01$)が認められた。

また MIC と細菌学的効果との関係は Table 10 に示したが、両群ともに MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以下では消失率が高く、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上になると消失率が低くなる傾向が窺えた。そこで MIC $50 \mu\text{g/ml}$ 以下を臨床的な意味で感性、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を耐性と考え、それぞれの細菌消失率を検討すると、SBT・ABPC では感性菌 92 株中の 87 株 (94.6%)、耐性菌 64 株中の 38 株 (59.4%) が消失し、この間に有意差が認められ ($P < 0.01$)、また PIPC でも感性菌 115 株中 96 株 (83.5%)、耐性菌 48 株中 30 株 (62.5%) が消失し、この間に有意差が認められている ($P < 0.01$)。

V) 投与後出現細菌

投与後出現細菌は Table 11 のように、SBT・ABPC 投与群では 101 例中 26 例 (25.7%) に、PIPC 投与群では 98 例中 36 例 (36.7%) に認められたが、投与後出現細菌を認めた症例の頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。また出現細菌の内訳に関しては、GMR の頻度は両群ほぼ同等であり、真菌の頻度が SBT・ABPC 投与群で、GPC の頻度が PIPC 投与群で高いように思えたが、推計学的には有意差ではなかった。

6. 副作用

自・他覚的副作用は除外、脱落例を含めて追跡可能なすべての症例について検討することとした結果、薬剤を取り違えて使用した 2 例 (実質的には 1 例) を除く SBT・ABPC 投与群の 138 例、PIPC 投与群の 139 例について検討可能であった。

その内容は Table 12 のように、SBT・ABPC 投与群では発疹と掻痒感を呈した 1 例および頭痛と嘔気を呈した 1 例の計 2 例 (1.4%)、PIPC 投与群では発疹を呈した 1 例 (0.7%) であり、副作用の発現頻度に関して両群

間に有意差を認めなかった。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は Table 13 のように、SBT・ABPC 投与群では 125 例中 9 例 (7.2%) に 17 件、PIPC 投与群では 124 例中 7 例 (5.6%) に 10 件認められたが、異常値発現頻度に関して両群間に有意差は認められなかった。

その内訳は Table 14 のように、両群ともに GOT、GPT の異常が主体であったが、いずれも軽度の変動であり、またその多くは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有用性を判定したが、担当医が有用性を判定した症例のうち、UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定が可能であった症例および臨床効果の判定はできなかったが、その理由が副作用による投薬中止であった症例を対象とした。

その結果は Fig. 6 のように両群間に差を認めず、有用性の平均値は SBT・ABPC 投与群で 67.2 ± 29.8 、PIPC 投与群で 63.1 ± 28.9 であり、平均値に関しても両群間に差を認めなかった。

III. 考 案

1. 尿路分離菌に対する MIC について

今回の臨床検討に際して、薬剤投与前の尿中より分離された細菌 341 株中 319 株について SBT・ABPC、PIPC、ABPC の MIC が測定されたが、薬剤投与群に関係なくこれら分離菌に対する 3 剤の MIC を比較すると、全体としては PIPC の MIC が最もすぐれ、ついで SBT・ABPC、ABPC の順であったが、その差は PIPC と SBT・ABPC の間が平均 1.3 管、SBT・ABPC と ABPC の間が平均 1 管であった。これを GPC と GNR に分けて検討すると、GPC 84 株に対する MIC は ABPC が最もすぐれ、ついで SBT・ABPC、PIPC の順であり、その差は ABPC と SBT・ABPC の間が平均 0.5 管、SBT・ABPC と PIPC の間が平均 1 管であった。

つぎに β -lactamase 産生能の程度毎に比較すると、

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response (10⁶ cells/ml)
(no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolated organism	Treatment group	MIC(μ g/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	
<i>S. aureus</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin		1/1					1/1				1/1						1/1	4/4
					1/1							1/2	1/1						1/1
<i>S. epidermidis</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin			2/2			1/1	1/1										1/1	5/5
			1/1					3/3					1/1					1/1	6/6
<i>E. faecalis</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin				1/1	18/21	2/2									1/1			21/24
					1/1	5/6	17/20	1/1											25/29
Other GPC ^{a)}	sulbactam · ampicillin piperacillin		1/1	3/3	1/1	1/1					1/1	1/1						1/2	9/10
				1/1	1/1						1/1	0/1	2/2	1/1				1/1	7/8
Sub-total	sulbactam · ampicillin piperacillin		2/2	5/5	2/2	19/22	3/3	2/2			2/2	1/1						3/4	39/43
			1/1	1/1	2/2	6/7	17/20	4/4			1/1	1/3	4/4	2/2				3/3	42/48
GPR ^{b)}	sulbactam · ampicillin piperacillin																	1/1	1/1
<i>E. coli</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin					1/1	8/8	3/3	1/1	4/4		1/1						1/1	19/19
					2/2	4/4	1/2			1/1									8/9
<i>Citrobacter</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin							2/2									1/1	1/1	2/2
							1/1											1/1	3/3
<i>Klebsiella</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin							3/3	6/6	1/1	1/2					0/2		1/1	12/15
							5/5	1/3				1/1		0/1					7/10
<i>Enterobacter</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin							1/1	1/2	1/1				1/1				0/1	4/6
							4/4		1/2	0/1	1/1		0/2	3/3					9/13
<i>Serratia</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin				1/1	1/1	2/2	2/2	0/1	1/1	1/2		2/3	4/6	3/3	4/6	0/1	1/1	14/19
											1/2	1/3	1/1						11/17
<i>P. mirabilis</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin					1/1	1/1												2/2
				4/4					2/2										6/6
<i>P. vulgaris</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin							1/1					1/1						2/2
												1/1							1/1
<i>P. rettgeri</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin							1/1											1/1
												0/1							0/1
<i>Providencia</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin											1/1							1/1
												0/1	1/1						1/2
<i>M. morgani</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin									1/1								1/1	2/2
				2/2	1/1														3/3
<i>P. aeruginosa</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin						1/1	4/6	3/4	3/4	3/5	1/2	1/3	5/9	1/2	1/8	2/6		9/26
													1/1	1/2	0/1				16/25
Other <i>Pseudomonas</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin					1/1		1/1				1/1	1/1		1/1		1/1	1/1	5/5
										1/1	1/1		1/1	2/3	3/3				4/4
<i>X. maltophilia</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin											2/2	2/2	0/2	1/1			1/1	7/8
												1/1	1/1	1/1	1/2				5/7
<i>Flavobacterium</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin							1/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	1/2			1/1	6/7
								1/1			2/2	1/1	1/1	1/1				1/1	8/9
<i>A. calcoaceticus</i>	sulbactam · ampicillin piperacillin				1/1		2/2	2/2	1/1										6/6
							2/2			1/1	2/2								5/5
<i>Alcaligenes</i> sp.	sulbactam · ampicillin piperacillin					1/3				1/1								1/1	2/2
									1/1										2/4
Other NF-GNR ^{c)}	sulbactam · ampicillin piperacillin																1/1	1/1	1/1
																1/1			2/2
Other GNR ^{d)}	sulbactam · ampicillin piperacillin									2/2								1/1	3/3
																	0/1		0/1
Sub-total	sulbactam · ampicillin piperacillin				1/1	3/3	11/11	13/13	10/10	11/12	3/4	4/6	8/12	12/17	9/20	4/8	9/10	9/10	98/127
				6/6	4/4	6/8	16/17	9/13	6/9	7/9	10/13	7/11	6/10	6/10	3/5	1/3	4/4		91/122
Total	sulbactam · ampicillin piperacillin		2/2	5/5	3/3	22/25	14/14	15/15	10/10	11/12	5/6	5/7	8/12	12/17	9/20	4/8	13/15	13/15	138/171
			1/1	7/7	6/6	12/15	33/37	13/17	6/9	7/9	11/14	8/14	10/14	8/12	3/5	1/3	7/7		133/170

^{a)} GPC: Gram-positive coccus

^{b)} GPR: Gram-positive rods

^{c)} NF-GNR: glucose non-fermenting Gram-negative rods

^{d)} GNR: Gram-negative rods

Table 11. Strains appearing after treatment

Isolated organisms		No. of strains (%)		χ^2 test
		subactam + ampicillin	piperacillin	
GPC ^{a)}	<i>S. aureus</i>	1 (2.9)	1 (2.1)	NS
	<i>S. epidermidis</i>		2 (4.2)	
	<i>Staphylococcus</i> sp.		3 (6.3)	
	<i>Streptococcus</i> sp.	1 (2.9)	1 (2.1)	
	<i>E. faecalis</i>		1 (2.1)	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1 (2.9)	1 (2.1)	
	Sub-total	3 (8.6)	9 (18.8)	
GPR ^{b)}			1 (2.1)	
GNR ^{d)}	<i>E. coli</i>		1 (2.1)	NS
	<i>Citrobacter</i> sp.		1 (2.1)	
	<i>K. pneumoniae</i>	3 (8.6)	2 (4.2)	
	<i>Klebsiella</i> sp.		1 (2.1)	
	<i>E. cloacae</i>		1 (2.1)	
	<i>Enterobacter</i> sp.		3 (6.3)	
	<i>S. marcescens</i>	1 (2.9)	1 (2.1)	
	<i>Serratia</i> sp.		1 (2.1)	
	<i>P. rettgeri</i>		1 (2.1)	
	<i>P. aeruginosa</i>	4 (11.4)	4 (8.3)	
	<i>P. cepacia</i>		1 (2.1)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.		2 (4.2)	
	<i>X. maltophilia</i>	4 (11.4)	3 (6.3)	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	2 (5.7)	1 (2.1)	
	<i>A. calcoaceticus</i>		1 (2.1)	
	<i>Alcaligenes</i> sp.	3 (8.6)	1 (2.1)	
Other NF-GNR ^{c)}		1 (2.1)		
	Sub-total	17 (48.6)	26 (54.2)	
Fungi		15 (42.9)	12 (25.0)	NS
Total		35 (100)	48 (100)	
Patients with strains appearing after treatment		26/101 (25.7)	36/98 (36.7)	NS

^{a)} GPC : Gram-positive coccus^{b)} GPR : Gram-positive rods^{c)} NF-GNR : glucose non-fermenting Gram-negative rods^{d)} GNR : Gram-negative rods

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Date of appearance	Administration	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Fisher's exact probability test
Sulbactam・ampicillin	M	68	eruption itching	day 2	continued	+	probable	2/138 (1.4)	NS
	M	70	headache nausea	day 2	discontinued	#	probable		
Piperacillin	M	56	eruption	day 0	discontinued	#	Definite	1/139 (0.7)	

まず β -lactamase 非産生菌に対する MIC は ABPC が最もすぐれ、ついで SBT・ABPC、PIPC の順であるが、その差はいずれも僅かであった。 β -lactamase 低産生菌に対しては PIPC、SBT・ABPC、ABPC の順であり、その差は PIPC と SBT・ABPC の間が平均 2.5 管、SBT・ABPC と ABPC の間が平均約 1 管であった。また β -lactamase 高産生菌に対する MIC は PIPC、SBT・ABPC、ABPC の順であり、その差は PIPC と SBT・ABPC の間が平均 1.8 管、SBT・ABPC と ABPC の間が平均 1.7 管であった。

これらの結果から、ABPC に SBT を配合することにより尿路感染症に対する抗菌力が増強し、細菌学的にも配合意義があったことは確実であるが、尿路感染症に対する配合剤の抗菌力は PIPC にはなお及ばないということができよう。

なお β -lactamase 産生菌の頻度は、高産生菌が全体の 52.8%、低産生菌が 18.1%、両者をあわせると 70.9% の高率であり、とくに GNR では高産生菌が 69.1%、低産生菌が 22.0%、両者をあわせると 91.1% の高率にのぼり、これを最近複雑性尿路感染症の入院症例を対象とし、 β -lactamase の測定方法も今回と同じ方法を用いて行われた比較試験における成績⁷⁾⁹⁾と比較すると、これら 3 比較試験では GNR 中の β -lactamase 高産生菌の頻度が 30~35% であるのに対し、今回の検討では 69.1% ときわめて高率である点が注目される。これが今回の検討にのみ特有な現象であるのか、それとも最近とくに β -lactamase 高産生の GNR が増加しているのかは、今後、観察を続けなければ断定することはできないが、いずれにしろ複雑性尿路感染症の治療において β -lactamase 産生菌対策がますます重要になりつつあることは間違いない。

2. 背景因子について

今回の検討では、臨床効果に直接影響する背景因子の

ひとつである PIPC の MIC に関して両群間に有意差が認められ、PIPC 投与群から分離された細菌に対する PIPC の MIC が、SBT・ABPC 投与群から分離された細菌に対する MIC より有意に劣っていた。

MIC と細菌学的効果との間には直接の関係があり、MIC の低い細菌は除菌されやすく、MIC の高い細菌は除菌されにくいことはよく知られた事実であることから、細菌学的効果の比較を行う場合に、もし MIC 分布に関して両群間に有意差が認められた場合には、当然この偏りを補正して検定を行う必要があり、今回は Mantel-Haenszel 法を用い、2 群間の偏りを補正して有意性の検定を行った。

MIC と細菌学的効果の間に有意の関連があるとすれば、当然 MIC が細菌尿に対する効果にも影響することが予測され、ひいては膿尿効果、総合臨床効果にも影響するものと考えられる。しかし、複数菌感染例においてはそれぞれの細菌に対する MIC が測定されており、これに対して細菌尿に対する効果は症例単位で判定されるものであるため、両者の関係を 1:1 で対応させることができない。

そこで複数菌感染例においては、測定された複数の MIC のうち最も高い MIC を、その症例を代表する MIC (代表 MIC) と考え、まずこの代表 MIC と複数菌感染例における細菌尿効果との間の関連性を Kendall の順位相関の考えを利用した Jonckheere の方法¹⁰⁾を用いて検討した。その結果、SBT・ABPC 投与群では危険率 1% 以下、PIPC 投与群では危険率 5% 以下で有意の関連が認められ、さらに単数菌感染例を含めた全症例においても、代表 MIC と細菌尿に対する効果との間に危険率 1% 以下で有意の関連が認められた。

そこで複数菌感染例においては代表 MIC を用いることとして両群の MIC 分布を再度検討したところ、Fig. 7 のように 3 剤の MIC 分布に関していずれも両群間に差

を認めなかった。しかし念のため、細菌尿効果、膿尿効果、総合臨床効果の有意性の検定にも Mantel-Haenszel 法を用い、MIC の偏りを補正して検定を行ったが、この場合、複数菌感染例における MIC は代表 MIC を用いることとした。

このような処理を行うことにより、両群の臨床効果の比較は十分可能と考えられる。

3. 臨床効果について

今回得られた総合臨床効果は、著効率が SBT・ABPC 投与群で 28.7%、PIPC 投与群で 24.5%、有効率がそれぞれ 65.3% と 60.2% と、いずれも両群間に有意差を認めなかった。また疾患病態群毎に比較した場合にも、いずれの病態群においても両群間に差を認めず、両群ともにカテーテル留置症例である第 1 群と第 5 群における臨床効果が他群より若干低い点でもよく類似していた。

今回の PIPC の成績を PIPC 開発当時の成績¹¹⁾と比較すると、複雑性尿路感染症に対して PIPC 1 回 1 g を 1 日 2 回投与した場合、総合有効率は 127 例中 44.1%、細

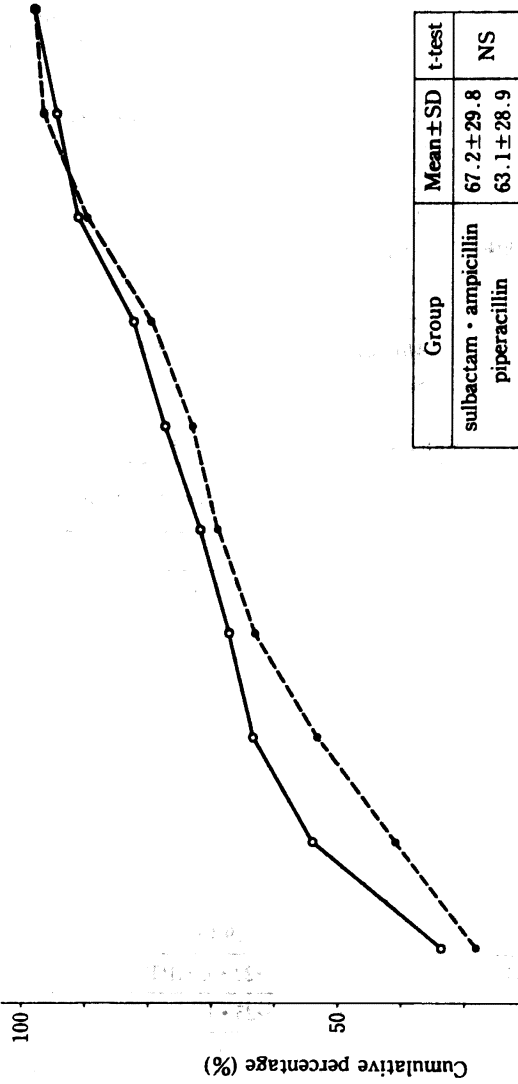
菌学的効果は 162 株中 50.6% となっており、今回の成績のほうがすぐれている。これには背景因子の相違が関係した可能性も否定はできないが、今回は 1 回 2 g を 1 日 2 回投与しており、投与量の違いが最も強く影響したと考えられ、その意味では今回の成績はほぼ妥当なものと思われる。なおこの時の尿路感染症に対する PIPC の MIC₅₀ は 12.5 μg/ml、MIC₉₀ は 400 μg/ml であり、今回の成績では MIC₅₀ が 6.25 μg/ml、MIC₉₀ が 100 μg/ml であったことから、原因菌の変遷があったにもかかわらず、複雑性尿路感染症全体の PIPC 感受性はそれほど変化していないように思われる。

細菌学的効果も SBT・ABPC 投与群で 80.7%、PIPC 投与群で 78.2% と両群間に差を認めなかったが、SBT・ABPC 投与群における菌種別消失率は、*P.aeruginosa* でこそ 34.6% と低いものの、他の菌群では *E.coli*, *Klebsiella*, *P.mirabilis* 菌群で 36 株中 91.7%、*P.vulgaris*, *Morganella*, *Providencia* 菌群で 6 株中 100%、また *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* 菌群でも 27 株中

Table 14. Patients with laboratory adverse reactions

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
Sulbactam ・ ampicillin	56	M	GPT (12→62→19・)
	60	M	GOT (46→64), GPT (37→68)
	72	F	BUN (23.1→54.1→23.1・) S-Creatinine (1.2→1.8→1.1・)
	65	M	GOT (28→105→24・) GPT (43→75→19・)
	61	M	GOT (23→41→20・), GPT (27→63→50・) ALP (227→344→261・)
	48	M	GPT (43→55→26・)
	71	F	RBC (327→299→312・×10 ⁴) Hb (10.3→9.6→10.0・) Ht (31.8→28.2→29.4・)
	49	M	GOT (20→33→22・), GPT (15→47→26・)
	56	M	GPT (27→77→25・)
Piperacillin	65	M	eosinocytes (3%→9%)
	34	F	GOT (26→72)
	68	M	GOT (35→56→69・), ALP (9.3→12.8)
	70	F	GPT (7→43→54・)
	78	M	eosinocytes (5%→10%)
	81	M	GOT (21→24→48・), GPT (20→43→112・)
	65	M	GOT (60→78→47・), GPT (44→76→45・)

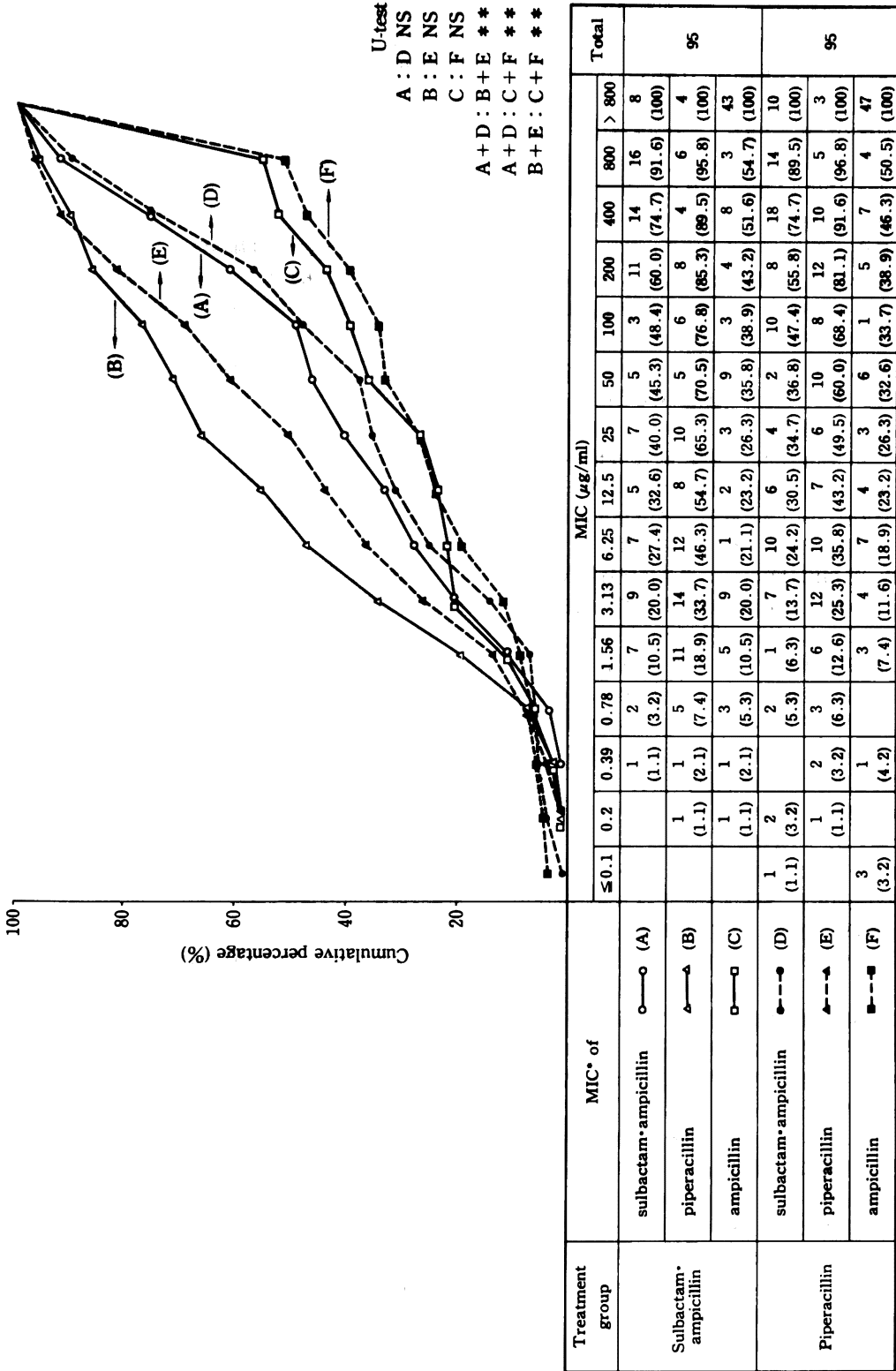
・ follow-up results



Treatment group	Score	100~90	89~80	79~70	69~60	59~50	49~40	39~30	29~20	19~10	9~0	Total	U-test
Sulbactam · ampicillin	○—○ (%)	34 (33.3)	21 (20.6)	10 (9.8)	4 (3.9)	5 (4.9)	6 (5.9)	5 (4.9)	9 (8.8)	4 (3.9)	4 (3.9)	102	NS
Piperacillin	●---● (%)	27 (27.3)	13 (13.1)	13 (13.1)	10 (10.1)	6 (6.1)	4 (4.0)	7 (7.1)	11 (11.1)	6 (6.1)	2 (2.0)	99	

Fig. 6. Clinical values

() : %



U-test
 A : D NS
 B : E NS
 C : F NS
 A + D : B + E **
 A + D : C + F **
 B + E : C + F **

* the highest MIC of each drug in polymicrobial infections

Fig. 7. MIC distribution for isolates (10⁶ cells/ml)

74.1%, ブドウ糖非酵糖グラム陰性桿菌 (NF-GNR) で 29株中93.1%と、いずれも高い細菌消失率を示し、とくに他の薬剤では効果の低い NF-GNR に対しても高い細菌消失率を示した点が注目されるが、これは Sulbactam 自体の抗菌力に負うところが大きいと思われる。

このように SBT・ABPC は *P.aeruginosa* 以外の複雑性尿路感染菌に対して高い細菌学的効果を示し、その結果総合臨床効果においても PIPC と同等の成績を示したが、複雑性尿路感染菌に対する MIC では PIPC に劣っていたにもかかわらず、臨床効果の面では同等の効果を挙げたことは一見矛盾しているようにも思われる。その理由はかならずしもはっきりはしないが、6時間目までの尿中回収率が PIPC の60%に対し SBT, ABPC ではともに80%前後と高いこと、おそらくこのためと思われるが MIC50 μ g/ml 以下の臨床的感性株の消失率が PIPC 投与群の115株中83.5%に対し SBT・ABPC 投与群では92株中94.6%と有意に高かった ($p < 0.05$) ことなどが関係していると考えられる。さらに、今回の検討に用いた MIC は10⁶コ/ml 菌液接種時の MIC を用いたが、10⁸コ/ml 菌液接種時の SBT・ABPC の MIC は PIPC のそれと全く差を認めておらず、このことも何らかの関係があったものと考えられよう。

投与後出現細菌を認めた症例の頻度、出現菌の内訳に関しても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と大差を認めなかったが、SBT・ABPC 投与群における出現頻度25.7%は、入院症例の複雑性尿路感染症を対象とした際の成績としては低い部類に属すると思われた。

4. 副作用について

副作用の発現頻度に関しても両群間に差は認められず、また SBT・ABPC の一般臨床試験における全国集計で得られた646例中副作用発現症例23例 (3.6%) より若干低率であった。さらに臨床検査値の異常を呈した症例の頻度も両群間に差を認めず、GOT, GPT の一過性、軽度の変動が主体であることから、ABPC に SBT を配合してもとくに副作用が増強することはなく、PIPC 同様に安全な薬剤であると考えられた。

謝 辞

本研究の参加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。

研究参加施設および担当医

札幌医科大学 泌尿器科
(熊本悦明, 広瀬崇興, 大村清隆)
北見赤十字病院 泌尿器科
(横山英二, 西村昌宏)

市立室蘭総合病院 泌尿器科
(丸田 浩)
市立酒田病院 泌尿器科
(水戸部勝幸)
順天堂大学医学部 泌尿器科
(北川龍一, 藤田和彦)
順天堂大学浦安病院 泌尿器科
(杉山義樹)
東京慈恵会医科大学 泌尿器科
(町田豊平, 清田 浩)
東海大学医学部 泌尿器科
(大越正秋)
岐阜大学医学部 泌尿器科
(坂 義人, 米田尚生)
岐阜県立岐阜病院 泌尿器科
(酒井俊助, 山羽正義)
福井医科大学 泌尿器科
(河田幸道*, 鈴木裕志)
神戸大学医学部 泌尿器科
(守殿貞夫, 荒川創一, 中西建夫)
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)
姫路赤十字病院 泌尿器科
(富岡 収)
国立神戸病院 泌尿器科
(石神襄次, 梅津敏一, 川端 岳)
兵庫県立尼崎病院 泌尿器科
(彦坂幸治)
社会保険神戸中央病院 泌尿器科
(伊藤 登)
兵庫県立柏原病院 泌尿器科
(羽間 稔)
赤穂市民病院 泌尿器科
(中野康治)
西脇市立西脇病院 泌尿器科
(片岡頌雄)
岡山大学医学部 泌尿器科
(大森弘之, 公文裕巳, 岸 幹雄)
岡山市立市民病院 泌尿器科
(難波克一)
玉野市民病院 泌尿器科
(片山泰弘)
尾道市立市民病院 泌尿器科
(赤沢信幸)

岡山赤十字病院 泌尿器科
(近藤 淳, 近藤捷嘉)

津山中央病院 泌尿器科
(赤枝輝明)

広島大学医学部 泌尿器科
(仁平寛巳, 中野 博, 小深田義勝)

厚生連広島総合病院 泌尿器科
(藤井元広, 角井 徹)

徳島大学医学部 泌尿器科
(黒川一男, 平石攻治, 上間健造)

阿南医師会中央病院 泌尿器科
(小川 功)

九州大学医学部 泌尿器科
(熊沢浄一, 尾形信雄, 田中正利)

福岡大学医学部 泌尿器科
(坂本公孝, 中村英樹, 村山 眞,
田丸俊三)

三信会原病院 泌尿器科
(原 三信, 魚住二郎)

国立福岡中央病院 泌尿器科
(平田耕造, 森田一喜朗, 吉峰一博,
原岡正志)

宮崎医科大学 泌尿器科
(石澤靖之, 竹原 朗, 斉藤 康)

県立宮崎病院 泌尿器科
(養田 優)

浜の町共済病院 泌尿器科
(相戸賢二)

北九州市立小倉病院 泌尿器科
(安東 定)

新日鉄八幡製鉄所病院 泌尿器科
(永芳弘之, 平野 遼)

済生会八幡病院 泌尿器科
(佐藤伸一, 山田 泰)

九州厚生年金病院 泌尿器科
(尾本徹男, 副島 司)

佐賀医科大学 泌尿器科
(真崎善二郎, 中牟田誠一, 吉田一博)

九州労災病院 泌尿器科
(伊東健治)

総合せき損センター 泌尿器科
(岩坪映二, 久保周太, 山本松男)

国立別府病院 泌尿器科
(岩川愛一郎)

広島赤十字病院 泌尿器科
(平田 弘)

久留米大学医学部 泌尿器科
(江藤耕作, 山下拓郎)

鹿児島大学医学部 泌尿器科
(大井好忠, 後藤俊弘)

鹿児島県立大島病院 泌尿器科
(川原元司, 牧之瀬信一)

国立指宿病院 泌尿器科
(川原和也)

佐賀県立病院好生館 泌尿器科
(永田進一, 益田正隆)

*現岐阜大学医学部泌尿器科学教室

文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E : CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams : Initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14 : 414~419, 1978
- 2) 河田幸道, 他(20施設および関連施設) : 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
- 3) 河田幸道, 他(13施設および関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討. *Chemotherapy* 33 (S-2) : 685~708, 1985
- 4) 横田 健 : Sulbactam・Ampicillin の細菌学的検討. 第35回日本化学療法学会西日本支部総会(演) 鹿児島, 1987
- 5) UTI研究会(代表 大越正秋) : UTI薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34 : 408~441, 1986
- 6) 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
- 7) 河田幸道, 他(27施設および関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Cefoperazone の比較検討. *Chemotherapy* 34 : 536~560, 1986
- 8) 河田幸道, 他(21施設および関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する L-105 と Cefmenoxime の比較検討. *Chemotherapy* 34 : 609~628, 1986
- 9) 河田幸道, 他(28施設および関連施設) : 複雑性尿路感染症に対する Carumonam と Cefoperazone の比較検討. *Chemotherapy* 35 : 494~519, 1987
- 10) JONCKHEERE A R : A distribution-free K-sample test against ordered alternatives. *Biometrika*

41 : 133~145, 1954
 11) 河田幸道, 他 (14施設および関連施設) : 慢性複雑
 性尿路感染症に対する piperacillin と carbenicil-

lin の二重盲検法による効果の比較。泌尿紀要
 23 : 713~742, 1977

COMPARATIVE STUDY OF SULBACTAM·AMPICILLIN AND PIPERACILLIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA*

Department of Urology, Fukui Medical School

* Present address: Department of Urology, Gifu University, School of Medicine
 40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine

TOYOHEI MACHIDA and HIROSHI KIYOTA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

YOSHIHITO BAN

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

SADAO KAMIDONO and SOICHI ARAKAWA

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University, Medical School

HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, University of Tokushima

JOICHI KUMAZAWA and NOBUO OGATA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO and NAOKI KATO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

TSUNEO TANAKA and ATSUAKI GUNJI

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

A controlled comparison of sulbactam·ampicillin and piperacillin was carried out in the treatment of

complicated urinary tract infections. Patients were randomly assigned to receive either 1.5g of sulbactam·ampicillin (0.5g of sulbactam and 1g of ampicillin) or 2g of piperacillin twice a day for 5 days by intravenous injection.

All patients had pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least 10^4 bacteria per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the Japanese UTI Committee as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria. Because significant deviation was observed in the MIC distribution of PIPC between the two treatment groups, statistical analysis of the clinical efficacy was performed using the Mantel-Haenszel method.

Excellent and moderate responses were obtained in 65.3% of 101 patients receiving sulbactam·ampicillin and in 60.2% of 98 patients receiving piperacillin. This difference was not statistically significant. The overall bacteriological eradication rates obtained were 80.7% of 171 strains in the sulbactam·ampicillin group and 78.2% of 170 strains in the piperacillin group. This difference also was not significant.

Clinical adverse reactions were observed in 2 patients (1.4%) in the sulbactam·ampicillin group and in 1 patient (0.7%) in the piperacillin group. There were no significant differences between the two treatment groups regarding the incidence of both clinical and laboratory adverse reactions, and sulbactam·ampicillin appeared to be as well tolerated as piperacillin.

From the results obtained in this study, we concluded that sulbactam·ampicillin was as useful as piperacillin in the treatment of complicated urinary tract infections.