

Double blind 法による AC-PC と AB-PC の 尿路感染症に対する臨床効果の比較検討

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

原 信 二
三 田 俊 彦

COMPARATIVE EVALUATION OF THE CLINICAL EFFECTS OF AMINOCYCLOHEXYLPENICILLIN AND AMINOBENZYL PENICILLIN BY THE DOUBLE-BLIND CONTROLLED TECHNIQUE IN PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Shinji HARA and Toshihiko MITA

From the Department of Urology Kobe University School of Medicine

(Chairman: Prof. J. Ishigami, M. D.)

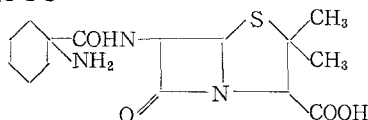
The clinical effects of aminocyclohexylpenicillin (AC-PC) and aminobenzylpenicillin (AB-PC) were studied by the double-blind controlled technique in in- and out-patients with simple and complicated urinary tract infections. The patients were divided into two groups so as that the groups were almost equal in the type and severity of the diseases. The groups were found to be also equal in the causative organisms in consequence. The patients received either AC-PC or AB-PC in daily dose of 1.5~2.0 grams, p.o., for 3 to 14 days.

The results obtained indicate no statistically significant difference between AC-PC and AB-PC in the clinical response as observed by diseases and by organisms as well as in the incidence of side effects.

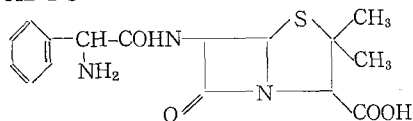
はじめに

aminocyclohexylpenicillin（以下 AC-PC と略）は aminobenzylpenicillin（以下 AB-PC と略）に類似する次のごとき化学構造を有する広域スペクトラムペニシリン剤である。

AC-PC



AB-PC



本剤は

1. penicillinase に対する抵抗が AB-PC より強い。

2. 内服後の吸収が早く、高い血中濃度が得られる。

3. *in vivo* での感染治療実験成績がよい。などの特長を有し、すでに本邦においても AB-PC に劣らない臨床成績が発表されている。

われわれもすでに泌尿器科領域における基礎的臨床的成績の一部について、第17回日本化学療法学会にて発表した。

今回は AC-PC の臨床効果を AB-PC を対照薬剤として double blind 法により比較検討する機会を得たので報告する。

実験方法

1. 投与対象

1969年3月から1969年10月に神戸大泌尿器科にて受診した外来および入院患者を対象とした。

感染症に対する抗菌性物質の double blind 法によ

る比較対照実験における投与対象としては、疾患の類似した症例で、かつ細菌学的にみて起炎菌が同一の症例を選択することが理想と考えられるが、double blind 実験に重症感染症患者を対象とすることは倫理的に問題があること、また、急性単純性感染症では薬剤投与が起炎菌検索結果に先行するなどの制約がある。

この点を勘案して本実験のコントローラー（神戸大薬理学教室 荒木宏昌博士）と討議の結果、今回の実験では急性単純性感染症患者および症状の固定した慢性感染症患者を対象とした。

対象疾患については当初われわれは単純な尿路感染症である急性膀胱炎のみに限定しておこなう予定であったが、急性膀胱炎に対しては現今においては非常に mild な抗生剤でもよく反応するので比較の意味では差が出にくいと考え、各疾患にも広く使用した。

投与症例は単純な尿路感染症としては、急性膀胱炎40例、慢性膀胱炎10例、急性淋疾10例、尿道炎10例、および複雑な尿路感染症20例、合計90例を選び無作為に AC-PC と AB-PC を割りつけ、AC-PC 群、AB-PC 群ともに各45例を投与対象とすることとした。

2. 使用薬剤

対照薬剤の AB-PC は anhydrous type である Solcillin® カプセルを使用した。

AC-PC, AB-PC は外観が全く同一のカプセル (250 mg 力価) に充填したものを使用し、そのそれぞれを第三者が AC-X, AC-Y としたが、患者はもちろんわれわれも実験が終了するまではそのいずれが AB-PC か AC-PC であるかを知らされなかった。すべての実験を終了し、データの整理をおこなった時点でコントローラーによるキーカードの開票の結果、はじめて AC-X が AC-PC, AC-Y が AB-PC であることを知らされた。

3. 投与方法

症状に合わせて1回2カプセルを1日3～4回、4～10日間投与した。

ただし、AC-X (AC-PC), AC-Y (AB-PC) はともに同一症状の患者には同一投与量、投与期間となるようにした。

4. 起炎菌検索

患者尿路よりの起炎菌を分離同定した。また、起炎菌の AC-PC, AB-PC に対する感受性 (MIC) を化学療法学会の基準に従った平板希釈法によって測定すると同時に効果判定の一助として経時的に尿中細菌数の検査をおこなった。

5. 効果判定法

従来当教室でおこなっている効果判定法により評価した。すなわち、尿意頻数、残尿感、排尿時痛、下腹部疼痛、下腹部不快感、発熱、膀胱部圧痛など自覚症状の改善と尿中菌の消失の有無により、

著効(++)：自覚症状および尿中菌ともに消失したものの、

有効(+)：自覚症状および尿中菌のいずれか一方に改善を認めたもの、

無効(-)：自覚症状および尿中菌の改善がともに認められなかったもの、

とした。

6. 副作用調査

投薬期間中の副作用の有無を問診し、また観察した。

実験成績

1. 症例数

投与症例のうち効果判定不明例、実験途中で来院しなかった例があり、当初予定の1群45例に達せず、Table 1 に示すごとく AB-PC 群34例、AC-PC 群33例にとどまった。これらの症例では効果判定、副作用出現を確実にチェックすることができた。

Table 1. 対象疾患一覧表

疾患名	AC-PC	AB-PC
単純性感染症	27	28
急性膀胱炎	18	17
慢性膀胱炎	2	2
急性淋疾	3	3
急性単純性尿道炎	1	3
非淋菌性尿道炎	3	3
合併症を伴う慢性膀胱炎	6	6
合計	33	34

2. 治療効果および副作用

Table 2 に示すように AB-PC 群は34例に使用し、著効18例 (52.9%)、有効9例 (26.5%)、無効7例 (20.6%) で総有効率79.4%を示した。

一方 AC-PC 群では33例に使用し、著効14例 (42.4%)、有効13例 (39.4%)、無効6例 (18.2%)、総有効率81.8%の成績を得た。

両群の有効率を比較すると AC-PC は81.8%、AB-PC は79.4%とわずかに AC-PC のほうがよい結果が得られた。

しかし、著効率では AB-PC が52.9%、AC-PC 群

Table 2. AC-PC, AB-PC の臨床成績一覧表

疾患名	AC-PC						AB-PC					
	症例	著効	有効	無効	有効率(%)	副作用	症例	著効	有効	無効	有効率(%)	副作用
単純性感染症	27	14	10	3	89	3	28	17	7	4	86	4
急性膀胱炎	18	12	5	1	94	3	17	12	5	0	100	3
慢性膀胱炎	2	0	1	1	50	0	2	0	0	2	0	0
急性淋疾	3	1	1	1	67	0	3	2	1	0	100	0
急性単純性尿道炎	1	1	0	0	100	0	3	3	0	0	100	1
非淋菌性尿道炎	3	0	3	0	100	0	3	0	1	2	33	0
合併症を伴う慢性膀胱炎	6	0	3	3	50	1	6	1	2	3	50	1
合計	33	14	13	6	82	4*	34	18	9	7	79	5* 2

* 1. AC-PC 副作用：胃部不快感3例，腹痛1例

* 2. AB-PC 副作用：胃部不快感4例，下痢1例

42.4%と，AB-PC が AC-PC よりまさっている。

さらに急性尿路感染症と複雑な尿路感染症群とに分けて AB-PC, AC-PC の効果を比較した。AB-PC のほうが AC-PC より優れた効果をおさめたのは急性膀胱炎，急性淋疾に使用した場合で，逆に AC-PC のほうが優れた成績を得たのは慢性膀胱炎，非淋菌性尿道炎に使用した場合であるが，症例数も少なく両群間に優劣をつけることはできなかった。

複雑な尿路感染症すなわち合併症のある慢性膀胱炎に使用した場合，両群とも有効率50%で，効果の面では差はなかった。

副作用としては，Table 2 に示すように胃腸障害を思わせる自覚症状の訴えが AB-PC で5例 (14.7%)，AC-PC で4例 (12.1%) みられたが，いずれも一過性で投薬を中止するほどのものではなく，とくに問題となるものではなく，両群間にも差を認めない。

私たちはさらに両剤間の臨床効果に有意の差があったかどうかを推計学的に検討した。すなわち，全症例，単純性感染症，複雑な感染症，急性膀胱炎での両群間の有効数（著効数+有効数）および著効数，また，両群間の副作用発現数について Fisher の直接確率計算法にて検定した。

その結果，いずれの比較項目においても，両群間に有意差を認めなかった。

起炎菌別治療効果

対象については起炎菌の検索よりも検体投与が先行することから，両剤投与の疾患を同一化して比較試験を実施し，データの集積・解析も疾患別におこなったが，さらに起炎菌別に再整理をした。

1. 症例解析

Table 3, 4 に示すように大部分がグラム陰性菌を起炎菌とする症例で，AC-PC 群28例，AB-PC 群30例であった。そのうち大腸菌が約半数を占めた。個々の起炎菌別の例数は両剤間に大差を認めず，また，各起炎菌による疾患もほぼ同種類，同数であった。

起炎菌の面からも両群間にとくに問題とすべきかたよりはみられなかった。

2. 起炎菌別治療効果

Table 4 に示すように AC-PC, AB-PC のグラム陰性菌に対する有効率はそれぞれ78.6%，76.7%，グラム陽性菌に対してはともに100%とほぼ同等の成績であった。

各起炎菌別の有効率もほぼ同様の傾向を示しているが，クレブシエラ感染症では AC-PC が AB-PC よりまさった。また各起炎菌の疾患別の有効率にもとくに差を認めなかった。

3. 起炎菌の *in vitro* 感受性 (MIC) 別治療効果

Table 5 に示すように AC-PC, AB-PC ともに MIC と臨床効果に相関がみられ，AC-PC では 50 mcg/ml, AB-PC では 25 mcg/ml 以下の MIC を示す起炎菌による感染は全例有効であった。

AC-PC の MIC が AB-PC に比し高値を示すにもかかわらず同一投与量で臨床効果に差をみない原因として，本剤の臓器内濃度，血中濃度が AB-PC に比し高値を示すこと，さらに本実験の対象疾患である尿路に本剤が主として排泄されることが考えられる。

4. AC-PC, AB-PC の治療効果の推計学的有意差検定

各起炎菌別の有効数（有効数+著効数），グラム陰性菌による単純性感染症と急性膀胱炎での有効数（有

3. クレブシエラ

AC-PC							AB-PC								
No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果	No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果
		1日量 (g)	日数	AC-PC	AB-PC					AC-PC	AB-PC				
20	急性膀胱炎	1.5	12	100	25	—	+	20	急性膀胱炎	2.0	10	100	25	—	+
21	急性膀胱炎	1.5	6	100	25	—	+	21	急性膀胱炎	2.0	7	50	12.5	—	+
22	慢性膀胱炎	2.0	10	>100	>100	—	+	22	慢性膀胱炎	2.0	6	不明	不明	—	—
23	慢性膀胱炎 前立腺肥大症 (術後)	2.0	12	100	25	—	+	23	慢性膀胱炎	2.0	10	不明	不明	—	—
24	慢性膀胱炎 前立腺肥大症 (術後)	2.0	10	不明	不明	胃部 不快感	—	24	非淋菌性 尿道炎	2.0	10	>100	>100	—	—
								25	非淋菌性 尿道炎	2.0	10	>100	>100	—	—
								26	慢性膀胱炎 前立腺肥大症 (術後)	2.0	10	>100	>100	胃部 不快感	—

4. 淋 菌

AC-PC							AB-PC								
No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果	No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果
		1日量 (g)	日数	AC-PC	AB-PC					AC-PC	AB-PC				
25	急性淋疾	2.0	6	不明	不明	—	+	27	急性淋疾	2.0	7	不明	不明	—	+
26	急性淋疾	2.0	4	不明	不明	—	—	28	急性淋疾	2.0	7	不明	不明	—	+
27	急性淋疾	2.0	7	不明	不明	—	+	29	急性淋疾	2.0	7	不明	不明	—	+

5. そ の 他

AC-PC							AB-PC								
No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果	No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果
		1日量 (g)	日数	AC-PC	AB-PC					AC-PC	AB-PC				
28*1	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	2.0	10	>100	>100	—	—	30*2	急性膀胱炎	1.5	8	>100	>100	—	+

*1 *Morganella* *2 *Retzgerella*

6. グラム陽性菌

AC-PC							AB-PC								
No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果	No.	疾患名	投与量		MIC (mcg/ml)		副作用	効果
		1日量 (g)	日数	AC-PC	AB-PC					AC-PC	AB-PC				
29*3	急性膀胱炎	2.0	5	1.56	6.25	不明	+	31*5	急性膀胱炎	2.0	7	6.25	1.56	—	+
30*4	急性単純性 尿道炎	1.5	10	不明	不明	—	+	32*3	急性単純性 尿道炎	2.0	4	3.12	3.12	不明	+
31	非淋菌性 尿道炎	1.5	10	不明	不明	—	+	33*4	急性単純性 尿道炎	1.5	6	6.25	3.12	胃部 不快感	+
32*3	非淋菌性 尿道炎	2.0	10	不明	不明	—	+	34*4	非淋菌性 尿道炎	2.0	10	6.25	3.12	—	+
33*3	非淋菌性 尿道炎	2.0	10	不明	不明	—	+								

*3 *Staph. aureus* *4 *Staph. epidermidis* *5 *Strept. viridans*

Table 4. 起炎菌別・疾患別治療効果

起炎菌(疾患名)	AC-X (AC-PC)					AC-Y (AB-PC)				
	検体 効果 例数	著効	有効	無効	有効率	例数	著効	有効	無効	有効率
グラム陰性菌	28	12	10	6	22/28 78.6	30	15	8	7	23/30 76.7
単純な尿路感染症	22	12	7	3	19/22 86.4	24	14	6	4	20/24 83.3
急性膀胱炎	17	11	5	1	16/17 94.1	16	11	5	0	16/16 100.0
慢性膀胱炎	2	0	1	1	1/2 50.0	2	0	0	2	0/2 0
急性淋疾	3	1	1	1	2/3 66.7	3	2	1	0	3/3 100.0
急性単純性尿道炎	0	—	—	—	—	1	1	0	0	0/1 0
非淋菌性尿道炎	0	—	—	—	—	2	0	0	2	0/2 0
複雑な尿路感染症*	6	0	3	3	3/6 50.0	6	1	2	3	3/6 50.0
大腸菌	14	9	3	2	12/14 85.6	15	10	3	2	13/15 86.7
単純な尿路感染症	12	9	2	1	11/12 91.7	10	9	1	0	10/10 100.0
急性膀胱炎	12	9	2	1	11/12 91.7	9	8	1	0	9/9 100.0
急性単純性尿道炎	0	—	—	—	—	1	1	0	0	1/1 100.0
複雑な尿路感染症	2	0	1	1	1/2 50.0	5	1	2	2	3/5 60.0
変形菌	5	2	2	1	4/5 80.0	4	2	2	0	4/4 100.0
単純な尿路感染症	4	2	1	1	3/4 75.0	4	2	2	0	4/4 100.0
急性膀胱炎	3	2	1	0	3/3 100.0	4	2	2	0	4/4 100.0
慢性膀胱炎	1	0	0	1	0/1 0	0	—	—	—	—
複雑な尿路感染症	1	0	1	0	1/1 100.0	0	—	—	—	—
クレブシエラ	5	0	4	1	4/5 80.0	7	1	1	5	2/7 28.6
単純な尿路感染症	3	0	3	0	3/3 100.0	6	1	1	4	2/6 33.3
急性膀胱炎	2	0	2	0	2/2 100.0	2	1	1	0	2/2 100.0
慢性膀胱炎	1	0	1	0	1/1 50.0	2	0	0	2	0/2 0
非淋菌性尿道炎	0	—	—	—	—	2	0	0	2	0/2 0
複雑な尿路感染症	2	0	1	1	1/2 50.0	1	0	0	1	0/1 0
淋菌	3	1	1	1	2/3 66.7	3	2	1	0	3/3 100.0
単純な尿路感染症	3	1	1	1	2/3 66.7	3	2	1	0	3/3 100.0
急性淋疾	3	1	1	1	2/3 66.7	3	2	1	0	3/3 100.0
その他	1	0	0	1	0/1 0	1	0	1	0	1/1 100.0
単純な尿路感染症	0	—	—	—	—	1	0	1	0	1/1 100.0
急性膀胱炎	0	—	—	—	—	1	0	1	0	1/1 100.0
複雑な尿路感染症	1	0	0	1	0/1 0	0	—	—	—	—
グラム陽性菌	5	2	3	0	5/5 100.0	4	3	1	0	4/4 100.0
単純な尿路感染症	5	2	3	0	5/5 100.0	4	3	1	0	4/4 100.0
急性膀胱炎	1	1	0	0	1/1 100.0	1	1	0	0	1/1 100.0
急性単純性尿道炎	1	1	0	0	1/1 100.0	2	2	0	0	2/2 100.0
非淋菌性尿道炎	3	0	3	0	3/3 100.0	1	0	1	0	1/1 100.0
合計	33	14	13	6	27/33 81.8	34	18	9	7	27/34 79.4
単純な尿路感染症	27	14	10	3	24/27 88.9	28	17	7	4	24/28 85.7
急性膀胱炎	18	12	5	1	17/18 94.4	17	12	5	0	17/17 100.0
慢性膀胱炎	2	0	1	1	1/2 50.0	2	0	0	2	0/2 0
急性淋疾	3	1	1	1	2/3 66.7	3	2	1	0	3/3 100.0
急性単純性尿道炎	1	1	0	0	1/1 100.0	3	3	0	0	3/3 100.0
非淋菌性尿道炎	3	0	3	0	3/3 100.0	3	0	1	2	1/3 33.3
複雑な尿路感染症	6	0	3	3	3/6 50.0	6	1	2	3	3/6 50.0

* 複雑な尿路感染症 合併症を伴う慢性膀胱炎

Table 5. MIC 別治療効果

MIC (mcg/ml)	検体 効果	AC-X (AC-PC)					AC-Y (AB-PC)				
		例数	著効	有効	無効	有効率	例数	著効	有効	無効	有効率
0.78											
1.56		2	2	0	0	2/2 100.0	1	1	0	0	1/1 100.0
3.12		0					8	7	1	0	8/8 100.0
6.25		1	1	0	0	1/1 100.0	3	3	0	0	3/3 100.0
12.5		2	2	0	0	2/2 100.0	3	3	0	0	3/3 100.0
25		6	6	0	0	6/6 100.0	2	0	2	0	2/2 100.0
50		4	0	4	0	4/4 100.0	5	0	4	1	4/5 80.0
100		5	0	3	2	3/5 60.0	0				
100<		4	0	2	2	2/4 50.0	4	0	1	3	1/4 25.0
不 明		9	3	4	2	7/9 77.8	8	4	1	3	5/8 62.5
合 計		33	14	13	6	27/33 81.8	34	18	9	7	27/34 79.4

炎菌別に整理したところ、結果的に起炎菌でも
両群間にかたよりがなかった。

(1972年3月14日受付)

アレルギー疾患に...

●副作用のない、抗アレルギー・抗炎症・解毒・肝保護作用をもつ

健保略称
強ミノC

強力ネオミノファーゲンC



包装 2ml 10管・100管, 5ml 5管・50管, 20ml 5管・30管
健保薬価 2ml 26円, 5ml 34円, 20ml 139円

●内服療法には

副腎皮質ホルモン剤療法、とくにその長期療法
に併用して、その維持量を少量ならしめ、後療
法に用いて再発・再燃を阻止し、同療法の終結
を確実ならしめる。

グリチロン錠2号

包装 1000錠, 5000錠
健保薬価 1錠 3.20円

■適応症

感冒、気管支炎、喘息、肝炎、肝
障害、腎炎、ネフローゼ、血管性
紫斑病、白血球減少症、自家中毒、
湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、小児スト
ロフルス、神経痛、リウマチ、腰・
背痛、妊娠中毒、特発性腎出血、
急性出血性膀胱炎、中耳炎、副鼻
腔炎、口内炎、フリクテン、結膜
炎、角膜炎、薬物過敏症など



2 B5014

【文献進呈】 ミノファーゲン製薬 東京都新宿区新宿3-31 (〒160)