

慢性複雑性尿路感染症に対する piperacillin と
carbenicillin の二重盲検法による効果の比較

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

河田 幸道・蟹本 雄 右

加藤 直樹・西浦 常雄

| | |
|-----------|--------------------|
| 高 安 久 雄 | 東京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 |
| 町 田 豊 平 | 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 |
| 黒 田 恭 一 | 金沢大学医学部泌尿器科学教室 |
| 石 神 襄 次 | 神戸大学医学部泌尿器科学教室 |
| 新 島 端 夫 | 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 |
| 百 瀬 俊 郎 | 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 |
| 岡 元 健 一 郎 | 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室 |
| 田 中 恒 男 | 東京大学医学部保健学科保健管理学教室 |

A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF THERAPEUTIC EFFECTIVENESS
OF PIPERACILLIN AND CARBENICILLIN ON CHRONIC
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS*Department of Urology, Gifu University School of Medicine*

Yukimichi KAWADA, Yusuke KANIMOTO,

Naoki KATO and Tsuneo NISHIURA

| | |
|-------------------|---|
| Hisao TAKAYASU | <i>Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo</i> |
| Yoshiaki KUMAMOTO | <i>Department of Urology, Sapporo Medical College</i> |
| Toyohei MACHIDA | <i>Department of Urology, The Jikei University School of Medicine</i> |
| Masaaki OHKOSHI | <i>Department of Urology, School of Medicine, Tokai University</i> |
| Kyoichi KURODA | <i>Department of Urology, Kanazawa University School of Medicine</i> |
| Joji ISHIGAMI | <i>Department of Urology, Kobe University School of Medicine</i> |
| Tadao NIJIMA | <i>Department of Urology, Okayama University Medical School</i> |
| Hiromi NIHIRA | <i>Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University</i> |
| KAZUO KUROKAWA | <i>Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University</i> |
| Shunro MOMOSE | <i>Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University</i> |
| Kosaku ETO | <i>Department of Urology, Kurume University, School of Medicine</i> |
| Kenichiro OKAMOTO | <i>Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University</i> |
| Tsuneo TANAKA | <i>Department of Health Administration, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Tokyo</i> |

A double-blind controlled trial was carried out in patients with chronic complicated urinary tract infections in order to evaluate objectively the therapeutic effectiveness and side effects of piperacillin comparing with those of carbenicillin as a control. Consequently, the following results were obtained.

1. Of the 316 patients originally entered in the study, 244 patients were found to satisfy completely the clinical conditions excluding 61 cases of exception and 11 cases of drop-out. The background factors were examined and the clinical effectiveness were evaluated in these selected patients. It was found that the number of patients administered piperacillin was 127, and carbenicillin 117.
2. There was no significant difference in various background factors of patients between both groups, therefore it was considered that both groups were almost similar ones to be comparable each other.
3. The therapeutic dosis was 2 g/day in the piperacillin group and 4 g/day in the carbenicillin group. And, the clinical effects were evaluated following 5-day administration of each drug. The efficacies of both piperacillin and carbenicillin groups in the overall clinical evaluation were 44.1% and 27.4%, respectively. This efficacy in the piperacillin group was significantly high. Though there was no difference in effectiveness on pyuria between both groups, a more significant effect was observed in the piperacillin group in effectiveness on bacteriuria in respect to the negative percentage value + reduction rate as well as the negative percentage value.
4. In overall assessment classified by various factors of patients, the piperacillin group showed a significantly high efficacy in respect to the overall clinical effectiveness and the bacteriological negative percentage value + reduction rate as well as the negative percentage value in catheterized patients.
5. The side effects were examined in 129 patients in the piperacillin and 118 in the carbenicillin group. The subjective side effects were observed in only 3 cases (2.3%) in the piperacillin group and also 3 cases (2.5%) in the carbenicillin group, no difference being seen between both groups. No patient showed abnormal clinical findings in hematological and renal function tests. Abnormal value of GOT was observed in 2.0%, GPT in 1.4%, alkaline phosphatase in 0.7%, no significant difference being observed between both groups.

Piperacillin was considered to be a safe drug with less side effects as well as carbenicillin.

6. In conclusion, the authors' experiences suggest that piperacillin is a useful drug for chronic complicated urinary tract infections.

緒 言

piperacillin (以下 T-1220 と略す) は富山化学工業(株) 総合研究所において開発された新しい β -ラクタム系の抗生物質で、Fig. 1 のように ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩である。

本剤はグラム陰性、陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌性を示し、とくに近年慢性尿路感染症の原因菌

として重要と考えられる *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに対してもすぐれた抗菌力を示す点は、本剤の重要な特徴といえる。

一方、吸収・排泄に関しては、本剤は筋注または静注により速やかに吸収され、腎および肝に高濃度に分布し、大部分が未変化のまま主として尿中に排泄され、6 時間までの尿中回収率は60~70%と報告されている¹⁾。

これらのことから、本剤の尿路感染症に対する効果

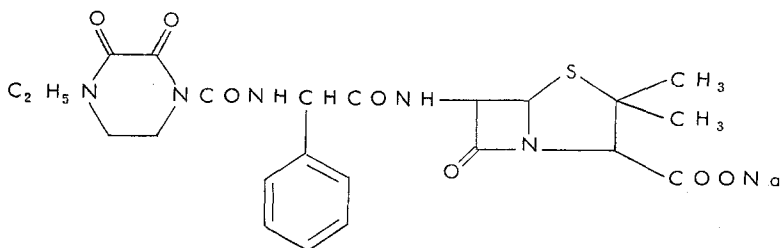


Fig. 1. T-1220 の構造式

が期待され、とくに抗菌スペクトルムの点から、慢性尿路感染症に対しても臨床効果が期待できるものと考えられた。

そこで尿路感染症に対する本剤の治療効果と副作用とを客観的に評価する目的で、二重盲検法による比較検討をおこなうこととしたが、本剤が注射製剤であること、および本剤の特徴が慢性尿路感染症の原因菌として検出される頻度の高い菌種に対して抗菌力がすぐれている点にあることなどから、尿路感染症に対する本剤の有用性は、急性症よりも慢性症においてより高

いと考え、慢性複雑性尿路感染症を対象疾患とすることにした。また対照薬剤としては、この慢性複雑性尿路感染症に対して現在広く使用され、その臨床効果に対する評価が一定していること、および構造、抗菌スペクトルム、投与方法なども本剤と類似しているなどの理由から、carbenicillin（以下 CBPC と略す）を選んだ。

対象および方法

1. 対象疾患および患者条件

Table 1. 研究参加機関

| 研究機関名および研究者名 | |
|-----------------|--------------------------------------|
| 札幌医科大学・泌尿器科 | 熊本悦明 |
| 王子総合病院・泌尿器科 | 寺田雅生 |
| 東京都養育院附属病院・泌尿器科 | 中内浩二 |
| 東京都立駒込病院・泌尿器科 | 木下健二, 三方律治 |
| 三楽病院・泌尿器科 | 河辺香月 |
| 東京慈恵会医科大学・泌尿器科 | 町田豊平, 小野寺昭一, 岡崎武二郎 |
| 東海大学・泌尿器科 | 大越正秋, 河村信夫, 鮫島正継 |
| 金沢大学・泌尿器科 | 黒田恭一, 大川光央, 菅田敏明, 折戸松男 |
| 福井県立病院・泌尿器科 | 福島克治, 加藤正博 |
| 石川県立中央病院・泌尿器科 | 宮城徹三郎, 川口光平 |
| 高岡市民病院・泌尿器科 | 江尻進 |
| 市立小松総合病院・泌尿器科 | 内藤克輔 |
| 岐阜大学・泌尿器科 | 河田幸道, 蟹本雄右, 西浦常雄 |
| トヨタ病院・泌尿器科 | 兼松稔 |
| 神戸大学・泌尿器科 | 石神襄次, 三田俊彦, 大部享, 伊藤登 |
| 神鋼病院・泌尿器科 | 大野三太郎 |
| 神戸労災病院・泌尿器科 | 末光浩 |
| 社会保険神戸中央病院・泌尿器科 | 寺柚一徳 |
| 岡山大学・泌尿器科 | 新島端夫, 松村陽右, 近藤捷嘉, 平野学, 高本均, 鎌田日出男 |
| 広島大学・泌尿器科 | 仁平寛巳, 小野浩 |
| 県立広島病院・泌尿器科 | 溝口勝 |

研究機関名および研究者名

| | |
|---|--|
| 徳島大学・泌尿器科 阿南医師会中央病院・泌尿器科 | 黒川一男, 藤村宣夫, 湯浅正明 小川 功, 小倉邦博 |
| 九州大学・泌尿器科 三信会原病院・泌尿器科 | 百瀬俊郎, 熊沢浄一 原 三信, 原 孝彦, 南里和成, 山口秋人 |
| 県立宮崎病院・泌尿器科 九州厚生年金病院・泌尿器科 | 妹尾康平, 野辺 崇, 中山 健 尾本徹男, 稗田 定, 武居哲朗, 山脇 均 |
| 広島赤十字病院・泌尿器科 | 平田 弘, 倉本 博, 大橋雅夫 |
| 久留米大学・泌尿器科 大牟田市民病院・泌尿器科 社会保険久留米第一病院・泌尿器科 国立小倉病院・泌尿器科 | 江藤耕作, 時任高洋 境 優一 鈴木 卓 松浦省三 |
| 鹿児島大学・泌尿器科 鹿児島市立病院・泌尿器科 国立都城病院・泌尿器科 佐賀県立病院好生館・泌尿器科 | 岡元健一郎, 大井好忠, 角田和之, 川島尚志, 永田進一 坂本日朗, 阿世知節夫 加治木邦彦, 速水晴朗 陣内謙一, 小島道夫 |

〔研究代表者〕

東京大学医学部泌尿器科学教室 高安久雄

〔コントローラー〕

東京大学医学部保健学科保健管理学教室 田中恒男

〔細菌学的検査〕

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 加藤直樹, 蟹本雄右, 河田幸道

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症とし、患者は Table 1 に示す36の研究参加機関の入院患者を対象とした。なお検討期間は1976年7月より同年12月までの6カ月間である。

患者条件は

- i. 16歳以上の成人患者
 - ii. 投薬開始前の尿中生菌数が $\geq 10^4$ コ/ml
 - iii. 投薬開始前の尿中白血球数が ≥ 10 コ/HPF
- とし、この条件のいずれかに違反した症例は除外症例として取扱うこととしたが、このほかにも
- iv. 妊婦および授乳中の婦人
 - v. 薬剤アレルギーまたはその既往のある患者または検討薬剤の皮内反応が陽性の患者

vi. 重篤な腎および肝機能障害のある患者

vii. その他、効果判定委員会が除外と認めた症例は除外することとした。

2. 検討薬剤

検討薬剤としては T-1220 1g (力価) を含有するバイアルを、また対照薬剤としては CBPC 2g (力価) を含有するバイアルを用意したが、それぞれのバイアルの外観、大きさ、包装はたがいに全く識別できないように作製し、薬剤名を TC-PC と呼ぶことにした。

薬剤は1症例分として12バイアルを白箱におさめ、淡青色のラベルに薬剤番号を表示したが、同時に個々のバイアルにも番号を表示した。

薬剤の割付けは、コントローラーがあらかじめ無作

為におこない、配当表にもついで参加各研究機関に送付した。またキーコードおよびエマージェンシーキーはコントローラーが保管することとした。

なお薬剤の含量試験は薬剤割付け後で検討開始前に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、国立予防衛生研究所に依頼して実施した。また検討終了後にも、残薬より無作為に抽出した両薬剤について、同様に含量試験をおこなった。含量試験の方法は T-1220 は *Pseudomonas pyocyanea* NCTC 10490 株を検定菌とした円筒平板法により、また CBPC は日抗基注射用カルベニシリンナトリウムの力価試験に従っておこなった。

3. 投与方法

薬剤の投与方法は、両薬剤とも1回1バイアルを5%ブドウ糖 20 ml に溶解し、1日2回、朝と夕に静注することとした。したがって両薬剤の投与量は T-1220 が1日 2g, CBPC が1日 4g となるが、このような投与量を設定した根拠は、慢性複雑性尿路感染症に対

する CBPC の通常投与量が1日 4g であること、また12時間までの尿中回収率では CBPC の85%に対し、T-1220 では65%と若干低いが、慢性複雑性尿路感染症の原因菌に対する T-1220 の MIC が原液接種では平均して CBPC より1~2管程度すぐれていることなどの理由による。

なお静注のさいに用いる注射筒は、溶解後も両薬剤の識別ができないように、淡黄色のディスプレインジを用いることとした。

投与期間は5日間としたが、重篤な副作用の出現や、症状、所見などの悪化をきたした場合には、各研究者の判断で投薬を中止できることとした。

4. 臨床効果の判定

投薬開始日を0日目と定め、0日目で5日目にそれぞれ自覚症状のチェック、検尿、尿培養をおこない、原則として5日目に臨床効果の判定をおこなうこととした。

慢性複雑性尿路感染症における自覚症状の発現率は

Table 2. 膿尿の程度分類

| 膿尿の程度 | 記号 |
|---------------------|----|
| 白血球が視野の1/2以上の面積を占める | 卅 |
| 30コ/HPF~視野の1/2未満 | 卅 |
| 10~29コ/HPF | 十 |
| 5~9コ/HPF | 士 |
| 0~4コ/HPF | 一 |

Table 3. 膿尿の判定基準










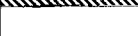

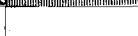

下表のごとく、正常化・改善・不変の3段階に判定する。

| 判定時膿尿 \ 投薬前膿尿 | 卅 | 卅 | 十 | 士 | 一 |
|---------------|---|---|---|---|---|
| 卅 | | | | | |
| 卅 | | | | | |
| 十 | | | | | |

: 正常化
 : 改善
 : 不変

Table 4. 細菌尿の判定基準

下表のごとく、陰性化・減少・菌交代・不変の4段階に判定する。

| | | | | | |
|-----|--|---|---|---|---|
| | 交代菌 | 0 | $<10^4$ $\frac{\text{コ}}{\text{ml}}$ | $\geq 10^4$ $\frac{\text{コ}}{\text{ml}}$ |  : 陰性化 |
| 原因菌 | 0 |  |  |  |  : 減少 |
| | $<10^2$ $\frac{\text{コ}}{\text{ml}}$ |  |  |  |  : 菌交代 |
| | $\geq 10^2$ $\frac{\text{コ}}{\text{ml}}$ |  |  |  |  : 不変 |

ただし混合感染の場合は、総菌数を指標として判定する。

一般に低率であることから、自覚症状は臨床効果の指標とはせず、基礎疾患に由来する症状を除き、尿路感染症自体に由来する症状のみを選び、別途集計して参考資料とすることにした。したがって総合臨床効果判定の指標としては膿尿と細菌尿とをとりあげることとした。





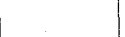



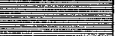



まず膿尿については、その程度を Table 2 のごとく5段階に分類、記載することとし、これを Table 3 の基準に従って正常化、改善、不変の3段階に判定した。

また細菌尿は Table 4 の基準に従い、陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定することとしたが、混合感染例においては総菌数を指標として判定した。

これら膿尿と細菌尿との推移にもとづき、総合臨床効果は Table 5 の基準に従って、著効、有効、無効の3段階に判定した。

Table 5. 総合臨床効果の判定基準

膿尿と細菌尿の推移に基づき、下表のごとく著効・有効・無効の3段階に判定する。

| | | | | |
|-----|-----|---|---|---|
| | 膿尿 | 正常化 | 改善 | 不変 |
| 細菌尿 | 陰性化 |  |  |  |
| | 減少 |  |  |  |
| | 菌交代 |  |  |  |
| | 不変 |  |  |  |

 : 著効  : 有効  : 無効

細菌学的効果の判定は、混合感染例を含めて分離菌株ごとに、消失または存続のいずれかに判定し、これを菌種別消失率として集計した。この場合、投薬前に認められた菌種が投薬後認められなくなった場合を消失とし、投薬前に認められた菌種と同じ菌種が、投薬後にも認められた場合は菌数に関係なく存続と判定した。

5. 脱落規定

検討開始前にあらかじめ次のような脱落規定を定め、そのいずれかに該当する症例は脱落例として臨床効果の判定はおこなわず、副作用検討（出現例のみ）症例に加えることにした。

- i. 投与開始時または終了時の検尿、尿培養がおこなわれていない症例
- ii. 開始時の検尿、尿培養が2日以上前に、または投薬が開始されてからおこなわれた症例
- iii. 投薬終了時の検査が終了後2日以上おこなわれておこなわれた症例
- iv. 規定どおり投薬されなかった症例
- v. 副作用のため投薬が中止された症例
- vi. 臨床効果に影響ありと思われる薬剤が併用された症例
- vii. その他、効果判定委員会が脱落と認めた症例

なお、除外、脱落および臨床効果の判定は、幹事（西浦常雄）、5名の共同研究者（河田幸道、河村信夫、熊沢浄一、藤村宣夫、三田俊彦）およびコントローラー（田中恒男）の合計7名から成る効果判定委員会において、キーコード開鍵前におこなった。

6. MIC の測定

検討期間中に分離された細菌は、すべて岐阜大学泌尿器科において開鍵前に T-1220 と CBPC の MIC を測定した。測定法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は原液接種と100倍希釈菌液接種の2段階とし、また薬剤濃度は1.56~800 $\mu\text{g/ml}$ にいたる10濃度とした。

7. 副作用の検討

自覚的な副作用は毎日観察し、副作用が発現した場合はその種類、発現日、持続性、処置および経過などを検討した。

また薬剤の投与前後に下記の血液・腎・肝機能検査をおこない、薬剤の影響を検討した。

- i. 血液検査：RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数

ii. 肝機能検査：GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ

iii. 腎機能検査：BUN, 血清クレアチニン

8. 有用性の検討

全般的臨床効果と副作用とを考慮し、また従来の薬剤とも比較したうえで、主治医が次の5段階に有用性を判定することとした。

- i. 非常に満足である
- ii. 満足である
- iii. まずまず満足できる
- iv. 不満である
- v. 使用に耐えない

9. 統計的解析

データの解析はノンパラメトリック法を用い、具体

的には Yates の補正をおこなった χ^2 検定法、あるいは Fisher の直接確率計算法を用いておこなったが、この場合危険率は両側危険率を採用し、危険率5%を有意水準とした。

10. 閉 鍵

検討終了後調査表を回収し、記入事項の確認、除外および脱落の判定をおこない、完全に治験条件をみたす症例については、あらかじめ定めた効果判定基準に従い、効果判定委員会が臨床効果の判定をおこなった。また副作用についても脱落例中、副作用検討可能症例を加え、薬剤の影響によるか否かの検討をおこなった。

これらの判定に対する主治医の異議がないことを確認し、また MIC の測定結果を調査表に記入したう

Table 6. TC-PC 薬剤検定結果 (国立予防衛生研究所による)

| 薬 剤 | 治 験 前 (S.51.7.14) | 治 験 後 (S.52.5.31) |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| T-1220 { 1 瓶 当 り 1 g (力価)} | 1 瓶 当 り 1.07 g (力価) 107% | 1 瓶 当 り 1 g (力価) 100% |
| | | 1 瓶 当 り 0.98 g (力価) 98% |
| | | 1 瓶 当 り 0.975 g (力価) 98% |
| CBPC { 1 瓶 当 り 2 g (力価)} | 1 瓶 当 り 1.98 g (力価) 99% | 1 瓶 当 り 2.1 g (力価) 105% |
| | | 1 瓶 当 り 1.98 g (力価) 99% |
| | | 1 瓶 当 り 2.02 g (力価) 101% |

Table 7. 症 例 内 訳

| | T-1220 投 与 群 | CBPC 投 与 群 |
|------------|--------------|------------|
| 総 症 例 数 | 161 | 155 |
| 臨床効果の解析症例数 | 127 | 117 |
| 除 外 症 例 数 | 28 | 33 |
| 脱 落 症 例 数 | 6 | 5 |
| 副作用検討症例数 | 129 | 118 |

で、研究参加者全員が出席し、研究代表者(高安久雄)およびコントローラー(田中恒男)立会いのもとにキー・テーブルが開かれた。

結 果

1. 検討薬剤の含量試験

検討薬剤の含量試験は、薬剤割付け後、検討開始前(1976年7月14日)に、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤各1バイアル、および検討終了後(1977年5月31日)に抽出した両薬剤各3バイアルについて、国立予防衛生研究所に依頼しておこなったが、その結果は Table 6 のようにいずれも日本抗生物質医

薬品基準に合致するものであった。

2. 検討症例数 (Table 7)

薬剤の投与がおこなわれた総症例数は316例で、このうち T-1220 投与例は161例、CBPC 投与例は155例であった。

除外症例は T-1220 投与群に28例(17.4%)、CBPC 投与群に33例(21.3%)認められ、おもな除外理由は Table 8 に示すように、膿尿が10コ/HPF未滿、尿中細菌数が 10^4 コ/ml未滿などであったが、除外率の点で両群間に有意差は認められなかった。

また脱落例は T-1220 投与群に6例(3.7%)、CBPC 投与群に5例(3.2%)認められ、脱落の理由は Table

Table 8. 除 外 理 由

| 除 外 理 由 | T-1220 投与群 | CBPC 投与群 |
|-----------------------------------|------------|----------|
| 膿尿が10コ/HPF未滿 | 10 | 6 |
| 細菌尿が 10^4 コ/ml未滿 | 13 | 15 |
| 膿尿が10コ/HPF未滿で且つ細菌尿が 10^4 コ/ml未滿 | 3 | 8 |
| 菌 数 不 明 | 1 | 0 |
| 対 象 外 疾 患 | 1 | 2 |
| 対象外疾患で且つ細菌尿が 10^4 コ/ml未滿 | 0 | 1 |
| 妊 婦 | 0 | 1 |
| 合 計 | 28 | 33 |

Table 9. 脱 落 理 由

| 脱 落 理 由 | T-1220 投与群 | CBPC 投与群 |
|-------------------|------------|----------|
| 副作用のため投与を中止した症例 | 2 | 1 |
| 投薬が規定どうりなされなかつた症例 | 2 | 2 |
| 検尿、尿培養がなされなかつた症例 | 2 | 2 |
| 合 計 | 6 | 5 |

9 に示すとおりであるが、脱落率の点でも両群間に有意差は認められなかった。

これら除外、脱落の72例を除く244例が、完全に治験条件を満たすものと判定され、この244例について臨床効果の判定、主治医による有用性の判定、背景因子の検討がおこなわれたが、その内訳は T-1220 投与群が127例、CBPC 投与群が117例であった。

また副作用の検討は臨床効果の判定をおこなった244例に、脱落例中、副作用のため投薬が中止された3例 (T-1220 投与群2例、CBPC 投与群1例) を加えた247例についておこなったが、その内訳は T-1220 投与群が129例、CBPC 投与群が118例であった。

3. 患者の背景因子

完全に治験条件を満たした T-1220 投与群の127例、CBPC 投与群の117例、合計244例について背景因子に関する検討をおこなった結果を Table 10 に示す。

すなわち性別では T-1220 投与群が男子97例 (76.4%)、女子30例、CBPC 投与群が男子87例 (74.4%)、女子30例といずれも男子が多い傾向を認めるが男女比に関して両群間に有意差は認めなかった。

年齢分布は Fig. 2 にも示したように T-1220 投与群では70歳台に、CBPC 投与群では60歳台に最も多くなっているが、これを50歳未満、50歳台、60歳台、70歳以上の4群に分けてその分布を検討すると両群間に差は認められない。

つぎに感染部位は、腎、膀胱、前立腺床 (前立腺疾

Table 10. 背景因子

| 背 景 因 子 | | T-1220投与群 | CBPC投与群 | 検 定 結 果 | |
|-------------------|----------|-----------|---------|---|----|
| 性 別 | 男 | 97 | 87 | $\chi^2_0 = 0.0471$ | |
| | 女 | 30 | 30 | NS | |
| 年 令 | ≤ 49才 | 27 | 20 | $\chi^2_0 = 1.8169$ NS | |
| | 50～59才 | 15 | 18 | | |
| | 60～69才 | 31 | 35 | | |
| | ≥ 70才 | 54 | 44 | | |
| 感 染 部 位 | 腎 臓 | 36 | 50 | $\chi^2_0 = 5.7196$ $P_0 = 0.0573$ | |
| | 膀 胱 | 58 | 45 | | |
| | 前立腺床 | 33 | 22 | NS | |
| 基 礎 疾 患 | カテーテル留置 | 58 | 56 | $\chi^2_0 = 2.4061$ NS $\chi^2_0 = 0.0461$ NS (カテーテル留置と非留置) | |
| | カテーテル非留置 | 上部尿路通過障害 | 4 | | 8 |
| | | 下部尿路通過障害 | 14 | | 12 |
| | | 結石・腫瘍 | 21 | | 18 |
| | | 前立腺術後 | 21 | | 15 |
| | | その他 | 9 | | 8 |
| 小 計 | 69 | 61 | | | |
| 感 染 形 態 | 単 独 感 染 | 98 | 92 | $\chi^2_0 = 0.0761$ NS | |
| | 混 合 感 染 | 29 | 25 | | |
| 投 与 前 の 膿 尿 の 程 度 | 十 | 31 | 34 | $\chi^2_0 = 1.0540$ NS | |
| | 廿 | 61 | 49 | | |
| | 卅 | 35 | 34 | | |

NS : Not Significant

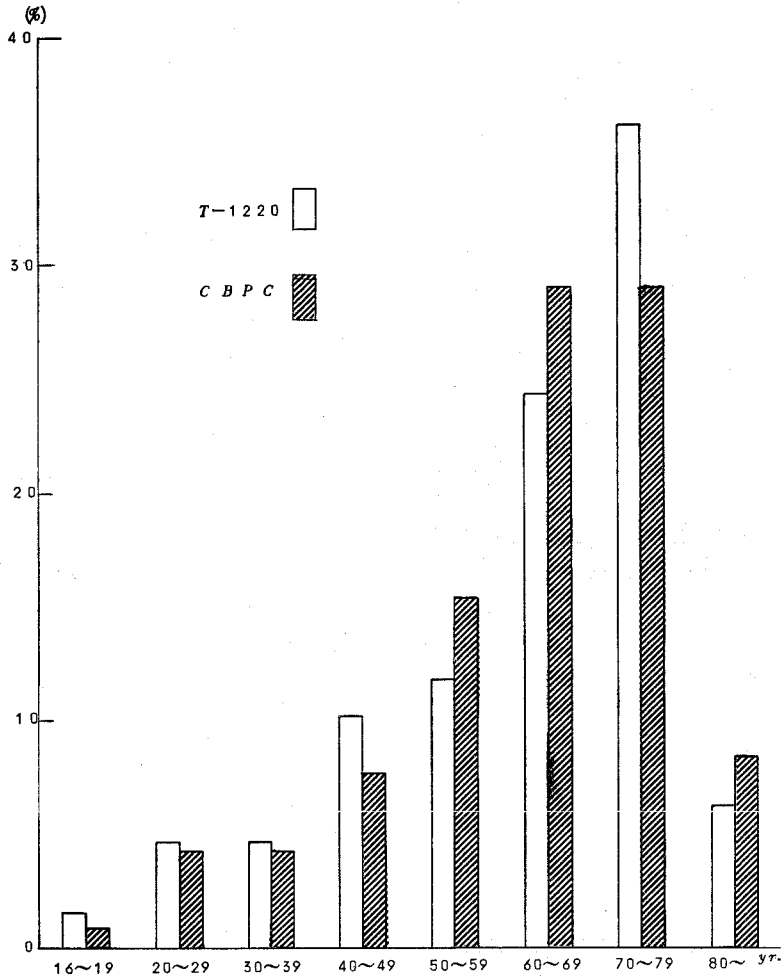


Fig. 2. 年齢分布

患に対する手術後の尿路感染症)に分けて検討したが、T-1220投与群では腎が36例(28.3%)、膀胱58例(45.7%)、前立腺床33例(26.0%)、と膀胱が最も多いのに対し、CBPC投与群では腎50例(42.7%)、膀胱45例(38.5%)、前立腺床22例(18.8%)と腎が最も多くなっており、その分布は両群間で若干異なるが、推計学的には有意の差は認められなかった。

基礎疾患については、まずカテーテル留置群と非留置群とに大別し、カテーテル非留置群をさらに上部尿路通過障害、下部尿路通過障害、尿路結石・腫瘍、前立腺術後、その他の5群に細別して検討した。

まずカテーテル留置と非留置との割合は、T-1220投与群で留置例58例(45.7%)、非留置例69例、CBPC投与群では留置例56例(47.9%)、非留置例61例であり、両群間に差を認めない。またカテーテル留置例を含めて全体を6群に分類した基礎疾患分布においても

両群間に差はみられなかった。

混合感染率についても、T-1220投与群では単独感染98例、混合感染29例(22.8%)、CBPC投与群では単独感染92例、混合感染25例(21.4%)で、やはり差は認められなかった。

投与前の膿尿の程度は+、++, 卍の3段階に分類したが、その分布はT-1220投与群では+が31例(24.4%)、++が61例(48.0%)、卍が35例(27.6%)であり、CBPC投与群では+が34例(29.1%)、++が49例(41.9%)、卍が34例(29.1%)となり、両群とも++が最も多く、その分布には全く差がみられなかった。

投与前の尿中細菌はT-1220投与群では127例から162株、CBPC投与群では117例から152株が分離されたが、その分布はTable 11に示すとおりである。

これをグラム陰性桿菌(GNB)、グラム陽性球菌(GPC)、その他の細菌の3群に大別して検討すると、

Table 11. 尿中分離菌

| 菌種 | | T-1220投与群 | CBPC投与群 | 検定結果 |
|--------|-----------------------|-----------|---------|---------------------------|
| GNB | <i>Pseudomonas</i> | 32 | 31 | $\chi_0^2 = 0.0005$ NS |
| | <i>E. coli</i> | 24 | 23 | $\chi_0^2 = 0.0079$ NS |
| | <i>Klebsiella</i> | 17 | 22 | $\chi_0^2 = 0.5975$ NS |
| | <i>Serratia</i> | 11 | 17 | $\chi_0^2 = 1.1042$ NS |
| | <i>Proteus</i> | 27 | 11 | $\chi_0^2 = 2.7493$ NS |
| | <i>Citrobacter</i> | 10 | 7 | $\chi_0^2 = 0.1102$ NS |
| | <i>Enterobacter</i> | 10 | 13 | $\chi_0^2 = 0.9360$ NS |
| | その他のGNB | 3 | 4 | $P_0 = 0.4684$ NS |
| 小計 | | 134 | 128 | $\chi_0^2 = 0.0364$ NS |
| GPC | <i>S. faecalis</i> | 16 | 12 | $\chi_0^2 = 0.1339$ NS |
| | <i>Staphylococcus</i> | 8 | 8 | $\chi_0^2 = 0.0174$ NS |
| | <i>Streptococcus</i> | 0 | 2 | |
| 小計 | | 24 | 22 | $\chi_0^2 = 0.0071$ NS |
| その他の細菌 | | 4 | 2 | $P_0 = 0.5735$ NS |
| 分離株数 | | 162 | 152 | |

* GNB, GPC, その他の細菌の3群に分けた場合

$$\chi_0^2 = 0.5731 \quad (NS)$$

T-1220投与群ではGNBが134株(82.7%)、GPCが24株(14.8%)、その他の細菌が4株(2.5%)であり、CBPC投与群ではGNBが128株(84.2%)、GPCが22株(14.5%)、その他の細菌は2株(1.3%)となり、両群ともGNBが最も多く、80%以上を占めているが、分布には差がみられていない。またおもな菌種について、その分離頻度を両群間で比較しても有意差は認められなかった。

投薬前に尿中から分離された細菌のMICは、T-1220投与群では162株中116株(71.6%)、CBPC投与群では152株中111株(73.6%)について測定された。

まず原液接種におけるT-1220とCBPCのMIC

を両薬剤の投与群別に累積百分率で示したものがFig. 3であるが、T-1220のMICに関してT-1220投与群とCBPC投与群の間で、またCBPCのMICに関してT-1220投与群とCBPC投与群の間で差は認められないことから、背景因子としてのMIC分布は両群間で均一であるといえる。

しかし実際に投与がおこなわれた薬剤についてのMICの比較、すなわちT-1220投与群におけるT-1220のMICと、CBPC投与群におけるCBPCのMICを比較すると $\chi_0^2 = 27.2097$ ($P < 0.003$)となり、T-1220投与群におけるT-1220のMICのほうが有意にすぐれている。ただしMICの測定をおこなった

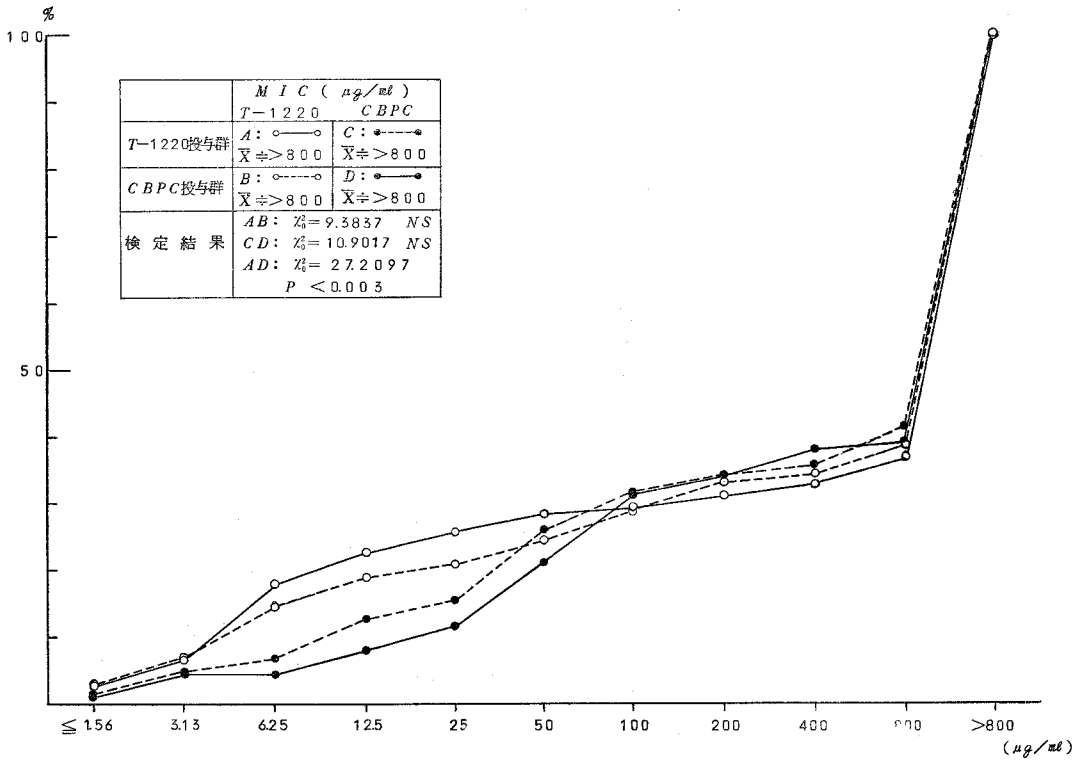


Fig. 3. 投与前分離菌の感受性分布 (累積百分率)
① 原液接種

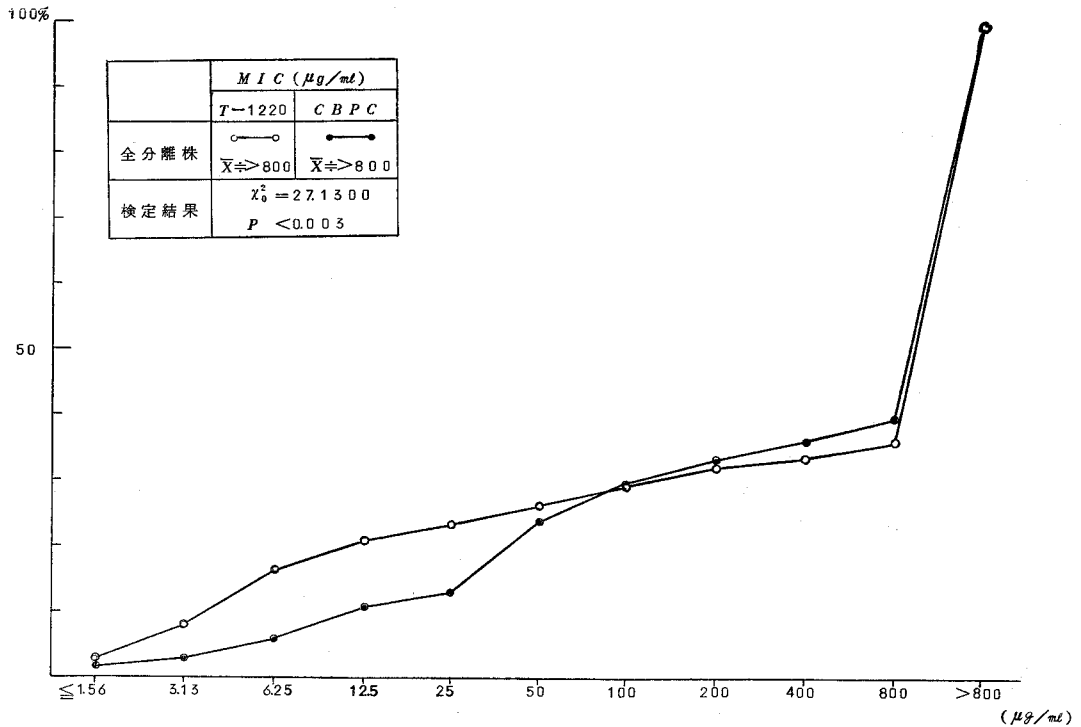


Fig. 4. 投与前分離菌の感受性分布 (累積百分率)
② 原液接種—全分離株について

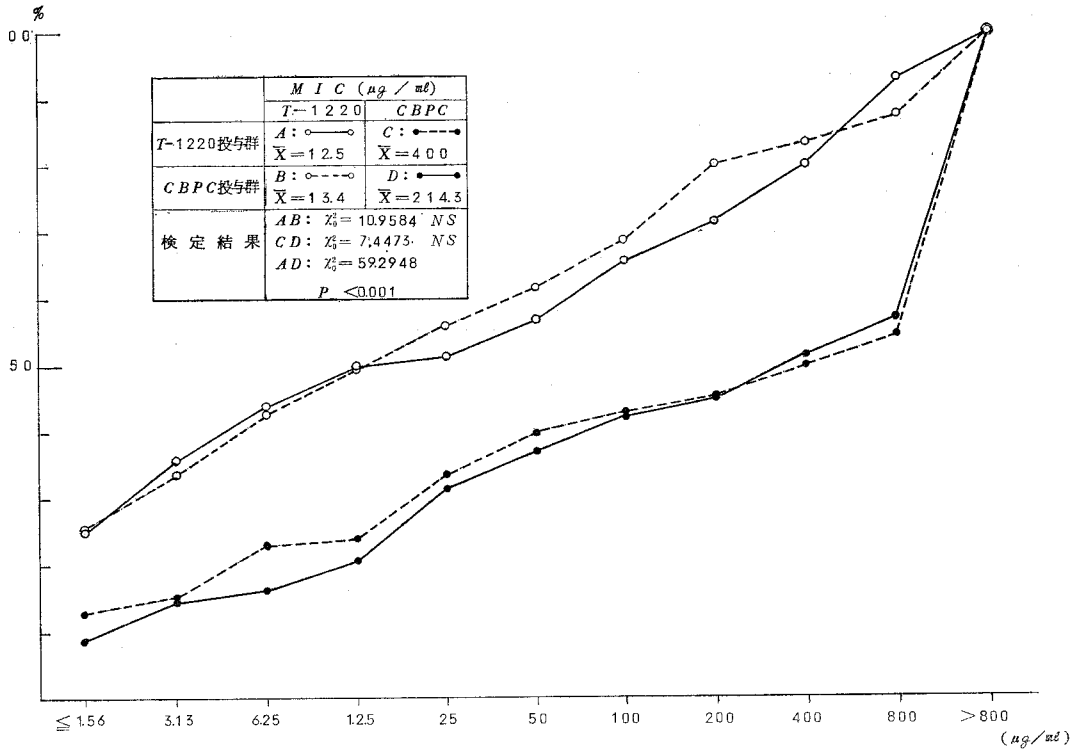


Fig. 5. 投与前分離菌の感受性分布 (累積百分率)
③ 100倍希釈菌液接種

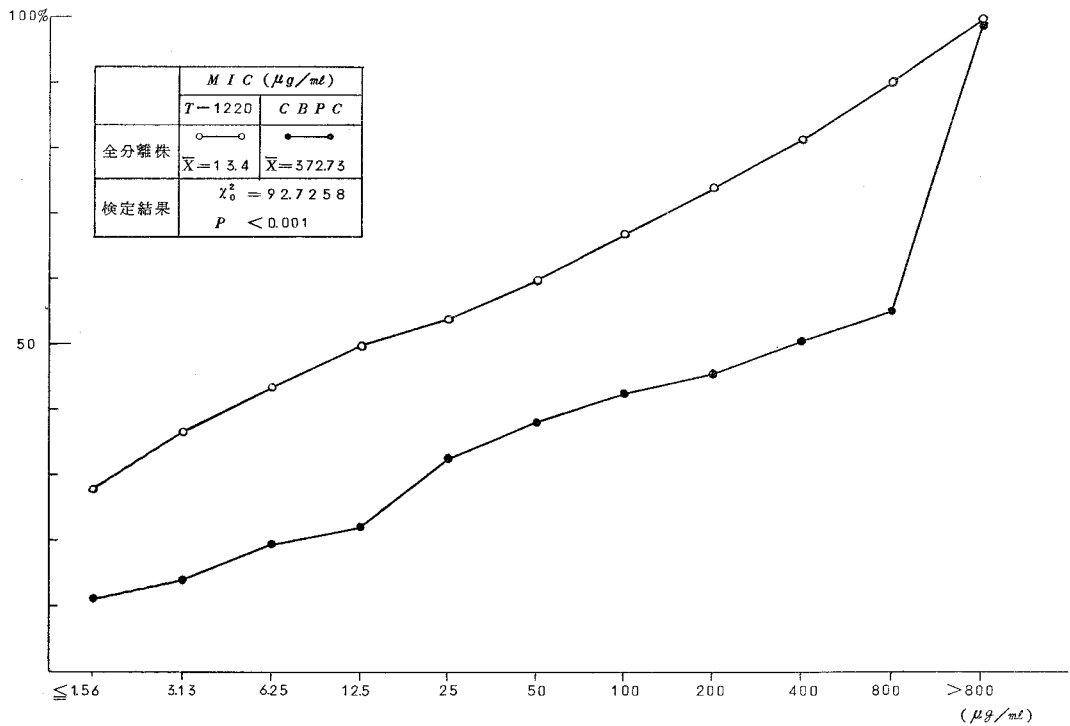


Fig. 6. 投与前分離菌の感受性分布 (累積百分率)
④ 100倍希釈菌液接種—全分離株について

投薬前の分離株227株全体について T-1220 と CBPC の MIC を比較すると、同様に Fig. 4 のごとく $\chi_0^2=27.1300$ ($P<0.003$) で T-1220 の MIC がすぐれていることから、さきにもみられた MIC の差は薬剤自体による差であり、この MIC の相違を考慮した投与量の設定がなされている限りにおいては、背景因子としては問題ないものと考えられた。

100 倍希釈菌液を接種した場合の MIC は、Fig. 5

に示したが、原液接種の場合と同様に両剤の MIC に関して、T-1220 投与群と CBPC 投与群の間で有意差は認められていない。しかし T-1220 投与群における MIC T-1220 と、CBPC 投与群における MIC CBPC との間に、 $\chi_0^2=59.2948$ ($P<0.001$) で著明な差が認められている。これは全 227 株についての両剤の MIC を比較した場合 (Fig. 6) にみられる差と同一であることから、背景因子の相違によるものではな

Table 12. 自覚症状の発現頻度

| | T-1220 投与群 | CBPC 投与群 | 検 定 結 果 |
|----------------|------------|------------|---------------------------|
| 自覚症状がみられた症例 | 41 (32.3%) | 44 (37.6%) | $\chi_0^2 = 0.7602$ NS |
| 自覚症状がみられなかつた症例 | 86 (67.7%) | 73 (62.4%) | |
| 合 計 | 127 | 117 | |

Table 13. 自覚症状の種類別発現頻度

| 自覚症状種類 | T-1220 投与群 | CBPC 投与群 | 計 | 検 定 結 果 |
|---------|------------|----------|-----|--------------------------|
| 頻 尿 | 14 | 14 | 28 | $\chi_0^2 = 9.652$ NS |
| 排 尿 痛 | 19 | 12 | 31 | |
| 発 熱 | 16 | 20 | 36 | |
| 腰 痛 | 2 | 4 | 6 | |
| 残 尿 感 | 7 | 7 | 14 | |
| 背 部 痛 | 1 | 0 | 1 | |
| 悪 寒 | 3 | 1 | 4 | |
| 排尿後不快感 | 1 | 0 | 1 | |
| 腹 部 痛 | 2 | 2 | 4 | |
| 下腹部不快感 | 0 | 1 | 1 | |
| 全身倦怠感 | 0 | 2 | 2 | |
| 腎 部 疼 痛 | 0 | 1 | 1 | |
| 計 | 65 | 64 | 129 | |
| 検討症例数 | 127 | 117 | 244 | |

く、薬剤自体による差であると判断された。なお原液接種時に認められた両薬剤の MIC の差よりも、100倍希釈菌液接種時に認められた両薬剤の MIC の差が大きい理由は、T-1220 の MIC が、接種菌量の減少にともない CBPC の場合より著明に左方に移動するためと考えられる。

自覚症状についてみると Table 12 のように、自覚症状の認められた症例は T-1220 投与群に41例 (32.3%)、CBPC 投与群に44例 (37.6%) あったが、発現率の点において両群間に有意差は認められなかった。また自覚症状の発現件数は T-1220 投与群65件、CBPC 投与群 64 件であり、その内容は Table 13 に示したが、各症状の発現率も両群間で差がみられなかった。

このように T-1220 投与群および CBPC 投与群の2群間において、各種の背景因子について検討した結果、いずれも有意差は認められず、両群はほぼ均質な

集団であり、じゅうぶんに比較が可能であると考えられた。

次にカテーテル留置症例に限って背景因子の検討をおこなった。カテーテル留置症例は114例あり、その内訳は T-1220 投与群が58例、CBPC 投与群が56例であるが、Table 14 のように性別、年齢分布、感染形態、投薬前膿尿の程度に関しては両群間で差がみられなかったが、感染部位については T-1220 投与群では、腎13例 (22.4%)、膀胱33例 (56.9%)、前立腺床12例 (20.7%) であったが、CBPC 投与群においては腎25例 (44.6%)、膀胱25例 (44.6%)、前立腺床6例 (10.7%) となり、この分布には $\chi_0^2=6.8599$ ($P_0=0.0324$) で有意差を認め、T-1220 投与群は CBPC 投与群に比し腎の感染率が低く、膀胱および前立腺床の感染率が高いとの結果であった。このような感染部位別頻度の相違が臨床効果に影響を与えるか否かにつ

Table 14. カテーテル留置例の背景因子

| 背 景 因 子 | | T-1220 投与群 | CBPC 投与群 | 検 定 結 果 |
|-----------------|-------------|------------|----------|---------------------------------------|
| 性 別 | 男 | 4 7 | 4 1 | $\chi_0^2 = 0.5953$ NS |
| | 女 | 1 1 | 1 5 | |
| 年 令 | ≤ 4 9 才 | 6 | 8 | $\chi_0^2 = 1.4134$ NS |
| | 5 0 ~ 5 9 才 | 7 | 4 | |
| | 6 0 ~ 6 9 才 | 1 8 | 1 5 | |
| | ≥ 7 0 才 | 2 7 | 2 9 | |
| 感 染 部 位 | 腎 臓 | 1 3 | 2 5 | $\chi_0^2 = 6.8599$ $P_0 = 0.0324$ |
| | 膀 胱 | 3 3 | 2 5 | |
| | 前 立 腺 床 | 1 2 | 6 | |
| 感 染 形 態 | 単 独 感 染 | 4 3 | 4 3 | $\chi_0^2 = 0.0123$ NS |
| | 混 合 感 染 | 1 5 | 1 3 | |
| 投 与 前 膿 尿 の 程 度 | 十 | 1 5 | 1 8 | $\chi_0^2 = 1.8867$ NS |
| | 廿 | 2 7 | 1 9 | |
| | 卅 | 1 6 | 1 9 | |

Table 15. カテーテル留置例の尿中分離菌

| 菌 種 | | T-1220 投与群 | CBPC 投与群 | 検 定 結 果 |
|--------|-----------------------|------------|----------|---------------------------|
| GNB | <i>Pseudomonas</i> | 17 | 18 | $\chi^2_0 = 0.0209$ NS |
| | <i>E. coli</i> | 10 | 7 | $\chi^2_0 = 0.0901$ NS |
| | <i>Klebsiella</i> | 10 | 10 | $\chi^2_0 = 0.0091$ NS |
| | <i>Serratia</i> | 5 | 12 | $P_0 = 0.0627$ NS |
| | <i>Proteus</i> | 14 | 7 | $\chi^2_0 = 1.1076$ NS |
| | <i>Citrobacter</i> | 4 | 4 | $P_0 = 0.5789$ NS |
| | <i>Enterobacter</i> | 5 | 6 | $P_0 = 0.4459$ NS |
| | その他のGNB | 1 | 1 | $P_0 = 0.7268$ NS |
| 小 計 | | 66 | 65 | $\chi^2_0 = 0.0098$ NS |
| GPC | <i>S. faecalis</i> | 9 | 4 | $P_0 = 0.1674$ NS |
| | <i>Staphylococcus</i> | 1 | 0 | |
| | <i>Streptococcus</i> | 0 | 1 | |
| 小 計 | | 10 | 5 | $P_0 = 0.1894$ NS |
| その他の細菌 | | 0 | 1 | |
| 分離株数 | | 76 | 71 | |

* GNB, GPC, その他の細菌の3群に分けた場合

$$\chi^2 = 2.4707 (NS)$$

いては不明であるが、いずれにしろ、カテーテル留置例について両薬剤の効果を比較する場合には、感染部位別に層別して検討することが必要であると考えられた。

このほか、原因菌分布 (Table 15)、原液接種時における MIC (Fig. 7)、100 倍希釈菌液接種時における MIC (Fig. 8)、自覚症状の発現率 (Table 16) についても検討をおこなったが、これらの背景因子はいずれも両群間で有意差は認められなかった。

4. 臨床効果

総症例数 316 例中除外 61 例、脱落 11 例の合計 72 例を

除き、完全に治験条件をみたした 244 例について、総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果、自覚症状に対する効果などの臨床効果ならびに有用性についての検討をおこなったが、検討をおこなった 244 例の配分は、T-1220 投与群が 127 例、CBPC 投与群が 117 例であった。

i. 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 17 に示すように、まず T-1220 投与群では著効 15 例 (11.8%)、有効 41 例 (32.3%)、無効 71 例 (55.9%) であり、著効を含めた有効例は 56 例 (44.1%) であった。一方の CBPC 投与群にお

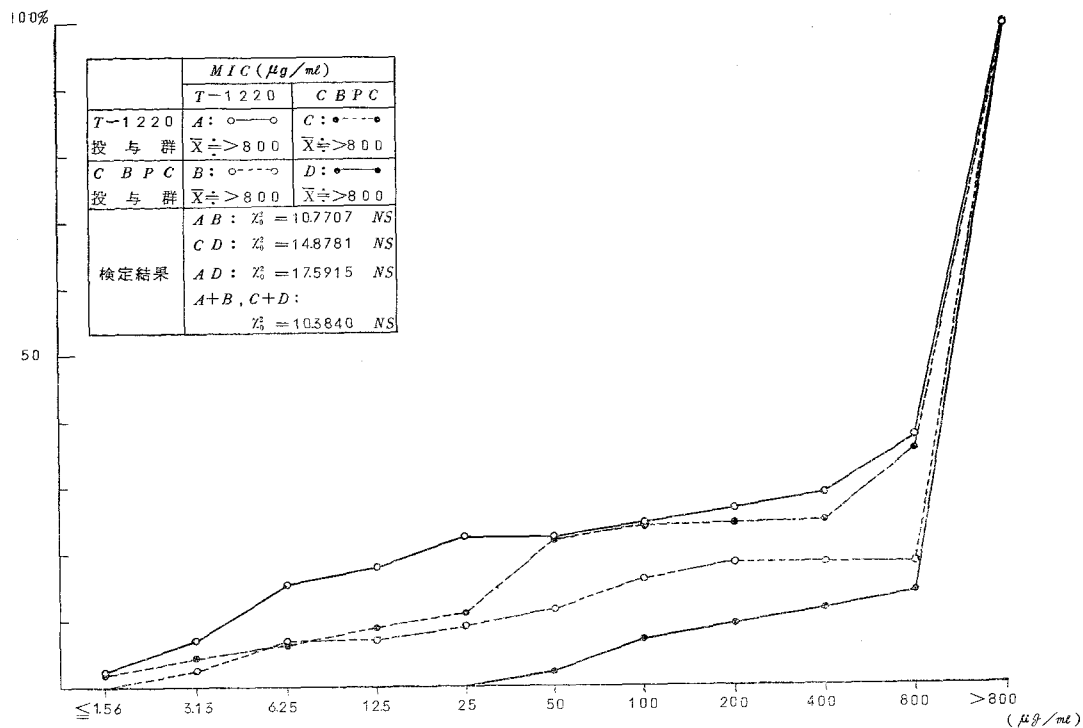


Fig. 7. カテーテル留置例の感受性分布 (累積百分率)
① 原液接種

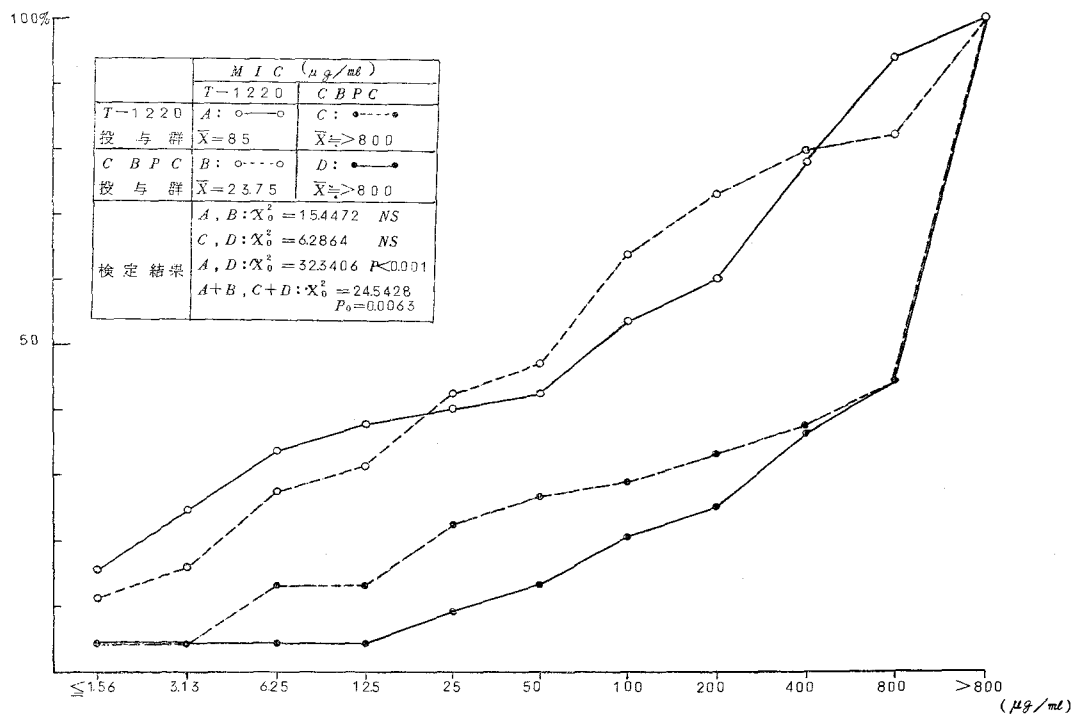


Fig. 8. カテーテル留置例の感受性分布 (累積百分率)
② 100倍希釈菌液接種

Table 16. カテーテル留置例における自覚症状の発現頻度および発現件数

| | T-1220投与群 | CBPC投与群 | 検 定 結 果 |
|----------------|------------|--------------|--|
| 自覚症状がみられた症例 | 8例 (8件) | 12例 (16件) | 発現頻度 $\chi_0^2 = 0.6811$ NS 発現件数 $\chi_0^2 = 1.1793$ NS |
| 自覚症状がみられなかった症例 | 50 | 44 | |
| 合 計 | 58 | 56 | |

Table 17. 総 合 臨 床 効 果

| 投与薬剤 | 総 合 臨 床 効 果 | | | 合 計 | 検 定 結 果 |
|--------|---------------|---------------|---------------|-----|--|
| | 著 効 | 有 効 | 無 効 | | |
| T-1220 | 15 (11.8%) | 41 (32.3%) | 71 (55.9%) | 127 | 著 効 率 $\chi_0^2 = 0.0258$ NS 有 効 率 $\chi_0^2 = 9.8637$ $P_0 = 0.0072$ (著効+有効)率 $\chi_0^2 = 6.6961$ $P_0 = 0.0097$ |
| CBPC | 14 (12.0%) | 18 (15.4%) | 85 (72.6%) | 117 | |

Table 18. 感染部位別総合臨床効果

| 感染部位 | 投与薬剤 | 総 合 臨 床 効 果 | | | 合 計 | (著効+有効)率 (%) | 検 定 結 果 |
|------|--------|-------------|-----|-----|-----|--------------|---|
| | | 著 効 | 有 効 | 無 効 | | | |
| 腎 臓 | T-1220 | 6 | 14 | 16 | 36 | 55.6 | 著効率 $\chi_0^2 = 0.1536$ NS (著効+有効)率 $\chi_0^2 = 3.8530$ NS |
| | CBPC | 10 | 6 | 34 | 50 | 32.0 | |
| 膀 胱 | T-1220 | 9 | 18 | 31 | 58 | 46.6 | 著効率 $\chi_0^2 = 1.9284$ NS (著効+有効)率 $\chi_0^2 = 3.4555$ NS |
| | CBPC | 3 | 9 | 33 | 45 | 26.7 | |
| 前立腺床 | T-1220 | 0 | 9 | 24 | 33 | 27.3 | 著効率 $P_0 = 0.4000$ NS (著効+有効)率 $\chi_0^2 = 0.2057$ NS |
| | CBPC | 1 | 3 | 18 | 22 | 18.2 | |

Table 19. カテーテル留置の有無と総合臨床効果

| カテーテル | 投与薬剤 | 総合臨床効果 | | | 合計 | (著効+有効)率 % | 検 定 結 果 |
|----------|---------|--------|-----|-----|----|------------|--|
| | | 著 効 | 有 効 | 無 効 | | | |
| カテーテル留置 | T-1220 | 4 | 18 | 36 | 58 | 37.9 | 著効率 $P_0=0.3562$ NS |
| | C B P C | 2 | 4 | 50 | 56 | 10.7 | (著効+有効)率 $\chi_0^2=1.13903$ $P_0=0.0007$ |
| カテーテル非留置 | T-1220 | 11 | 23 | 35 | 69 | 49.3 | 著効率 $\chi_0^2=0.1062$ NS |
| | C B P C | 12 | 14 | 35 | 61 | 42.6 | (著効+有効)率 $\chi_0^2=0.2266$ NS |

Table 20. カテーテル留置例における感染部位別総合臨床効果

| 感染部位 | 投与薬剤 | 総合臨床効果 | | | 合計 | (著効+有効)率 (%) | 検 定 結 果 |
|------|---------|--------|-----|-----|----|--------------|---|
| | | 著 効 | 有 効 | 無 効 | | | |
| 腎 臓 | T-1220 | | 3 | 9 | 12 | 25.0 | 著効率 $P_0=0.7568$ NS |
| | C B P C | 1 | 1 | 23 | 25 | 8.0 | (著効+有効)率 $\chi_0^2=0.8142$ NS |
| 膀 胱 | T-1220 | 4 | 11 | 19 | 34 | 44.1 | 著効率 $P_0=0.2870$ NS |
| | C B P C | 1 | 3 | 21 | 25 | 16.0 | (著効+有効)率 $\chi_0^2=4.0086$ $P_0=0.0453$ |
| 前立腺床 | T-1220 | | 4 | 8 | 12 | 33.3 | (著効+有効)率 $P_0=0.1618$ NS |
| | C B P C | | | 6 | 6 | 0 | |

Table 21. 感染形態と総合臨床効果

| 感染形態 | 投与薬剤 | 総合臨床効果 | | | 合計 | (著効+有効)率 % | 検 定 結 果 |
|------|---------|--------|-----|-----|----|------------|---|
| | | 著 効 | 有 効 | 無 効 | | | |
| 単独感染 | T-1220 | 15 | 34 | 49 | 98 | 50.0 | 著効率 $\chi_0^2=0.0342$ NS |
| | C B P C | 14 | 15 | 63 | 92 | 31.5 | (著効+有効)率 $\chi_0^2=5.9536$ $P_0=0.0147$ |
| 混合感染 | T-1220 | 0 | 7 | 22 | 29 | 24.1 | (著効+有効)率 $P_0=0.2095$ NS |
| | C B P C | 0 | 3 | 22 | 25 | 12.0 | |

いては、著効14例(12.0%)、有効18例(15.4%)、無効85例(72.6%)で、著効を含めた有効例は32例(27.4%)となっている。これを両群間で比較すると、著効率の点では全く差を認めないが、有効率では $\chi_0^2=9.8637$ ($P_0=0.0072$) で有意に T-1220 の有効率が高く、このため、著効を含めた有効率でも $\chi_0^2=6.6961$ ($P_0=0.0097$) で、T-1220 投与群の成績が有意にすぐれていた。

そこでこのような有意差を生じた理由を求めるべ

く、患者の背景因子により層別して臨床効果の比較検討をおこなった。まず感染部位別の総合臨床効果はTable 18 に示すように、感染部位が腎の症例における著効を含めた有効率は T-1220 投与群の55.6%に対し、CBPC 投与群では32.0%、同じく膀胱では T-1220 投与群の46.6%に対し CBPC 投与群では26.7%といずれも T-1220 投与群の有効率が若干高いようであるが、5%の危険率では有意差とはいえず、また感染部位が前立腺床の症例でも、T-1220 投与群の27.3

Table 22. 菌種別総合臨床効果(単独感染例)

| 菌種 | 投与薬剤 | 総合臨床効果 | | | | | 検定結果 (著効+有効に関して) | | |
|-----------------------|---------------------|--------------------|--------|----|----|-----------|---------------------|-------------------|-------------------|
| | | 著効 | 有効 | 無効 | 合計 | (著効+有効)率% | | | |
| GNB | <i>Pseudomonas</i> | T-1220 | 2 | 8 | 11 | 21 | 47.6 | $P_0 = 0.0412$ | |
| | | CBPC | 2 | 1 | 15 | 18 | 16.7 | | |
| | <i>E. coli</i> | T-1220 | 6 | 5 | 7 | 18 | 61.1 | $P_0 = 0.1518$ NS | |
| | | CBPC | 3 | 4 | 11 | 18 | 38.9 | | |
| | <i>Klebsiella</i> | T-1220 | 2 | 6 | 3 | 11 | 72.7 | $P_0 = 0.0537$ NS | |
| | | CBPC | 3 | 2 | 10 | 15 | 33.3 | | |
| | <i>Serratia</i> | T-1220 | 1 | 1 | 4 | 6 | 33.3 | $P_0 = 0.8920$ NS | |
| | | CBPC | 0 | 2 | 9 | 11 | 18.2 | | |
| | <i>Proteus</i> | T-1220 | 2 | 5 | 8 | 15 | 46.7 | $P_0 = 0.3021$ NS | |
| | | CBPC | 1 | 0 | 4 | 5 | 20.0 | | |
| | <i>Enterobacter</i> | T-1220 | 1 | 0 | 5 | 6 | 16.7 | $P_0 = 0.3389$ NS | |
| | | CBPC | 1 | 2 | 4 | 7 | 42.9 | | |
| | <i>Citrobacter</i> | T-1220 | 0 | 2 | 5 | 7 | 28.6 | $P_0 = 0.7122$ NS | |
| | | CBPC | 0 | 2 | 5 | 7 | 28.6 | | |
| | その他のGNB | T-1220 | 0 | 1 | 2 | 3 | 33.3 | | |
| | | CBPC | — | — | — | — | — | | |
| | GPC | <i>S. faecalis</i> | T-1220 | 1 | 3 | 2 | 6 | 66.7 | $P_0 = 0.4026$ NS |
| | | | CBPC | 1 | 0 | 2 | 3 | 33.3 | |
| <i>Staphylococcus</i> | | T-1220 | 0 | 3 | 2 | 5 | 60.0 | $P_0 = 0.4968$ NS | |
| | | CBPC | 2 | 2 | 1 | 5 | 80.0 | | |
| <i>Streptococcus</i> | | T-1220 | — | — | — | — | — | | |
| | | CBPC | 1 | 0 | 0 | 1 | — | | |
| その他の細菌 | T-1220 | — | — | — | — | — | | | |
| | CBPC | 0 | 0 | 2 | 2 | — | | | |

％に対し CBPC 投与群では 18.2％でこれも差は認められなかった。

つぎに留置カテーテルの有無により層別すると Table 19 のようにカテーテル非留置例における著効を含めた有効率は、T-1220 投与群の 49.3％に対し CBPC 投与群では 42.6％と、全く差を認めないが、カテーテル留置症例においては T-1220 投与群の 37.9％に比し、CBPC 投与群では 10.7％と低く、 $\chi_0^2=11.3903$ ($P_0=0.0007$) で明らかに T-1220 投与群の成績がすぐれていた。しかしカテーテル留置群においては、さきに述べたように患者の背景因子の点で、感染部位の分布に関して差が認められたことから、感染部位別に層別して検討することが必要と考えられた。その成績は Table 20 に示すようにいずれの感染部位においても T-1220 投与群の有効率に高い傾向が認められたが、腎、および前立腺感染例では有意の差ではなく、膀胱感染例においてのみ $\chi_0^2=4.0086$ ($P_0=0.0453$) で有意差を示した。

なおカテーテル非留置症例における感染部位別およ

び基礎疾患別の総合臨床効果は、いずれも両薬剤間で有意差は認められなかった。

つぎに感染形態別総合臨床効果をみると、Table 21 のように単独感染例における著効を含めた有効率は、T-1220 投与群において 50.0％、CBPC 投与群において 31.5％であり、 $\chi_0^2=5.9536$ ($P_0=0.0147$) で有意の差を示した。また混合感染例においては T-1220 投与群 24.1％、CBPC 投与群 12.0％で有意差は認められなかった。

菌種別総合臨床効果は、混合感染例においてはいろいろ原因菌であるかの判定が困難であるため、単独感染例についてのみ検討をおこなった。その成績は Table 22 に示すように著効を含めた有効率に関してみた場合、*Pseudomonas* の感染例における有効率では $P_0=0.0412$ で有意に T-1220 の有効率が高く、*Klebsiella*, *E. coli* の感染例においては T-1220 投与群のほうがより高い有効率を示す傾向を認めたが、5％の危険率では有意の差は認められなかった。また他の菌種についても、T-1220 投与群の有効率が一般的にすぐ

Table 23. 膿尿に対する効果

| 投与薬剤 | 膿尿に対する効果 | | | 合計 | 検 定 結 果 |
|--------|---------------|---------------|---------------|-----|---|
| | 正常化 | 改善 | 不変 | | |
| T-1220 | 29 (22.8%) | 24 (18.9%) | 74 (58.3%) | 127 | 正常化率 $\chi_0^2 = 0.2015$ NS (正常化+改善)率 $\chi_0^2 = 0.6439$ NS |
| CBPC | 23 (19.7%) | 19 (16.2%) | 75 (64.1%) | 117 | |

Table 24. カテーテル留置の有無と膿尿に対する効果

| カテーテル | 投与薬剤 | 膿尿に対する効果 | | | 合計 | (正常化+改善)率 (%) | 検 定 結 果 |
|----------|--------|----------|----|----|----|---------------|-------------------------------------|
| | | 正常化 | 改善 | 不変 | | | |
| カテーテル留置 | T-1220 | 9 | 11 | 38 | 58 | 34.5 | 正常化率 $\chi_0^2 = 1.1481$ NS |
| | CBPC | 5 | 6 | 45 | 56 | 19.6 | (正常化+改善)率 $\chi_0^2 = 3.1692$ NS |
| カテーテル非留置 | T-1220 | 20 | 13 | 36 | 69 | 47.8 | 正常化 $\chi_0^2 = 0.0043$ NS |
| | CBPC | 18 | 13 | 30 | 61 | 50.8 | (正常化+改善)率 $\chi_0^2 = 0.1161$ NS |

Table 25. 感染形態と膿尿に対する効果

| 感染形態 | 投与薬剤 | 膿尿に対する効果 | | | 合計 | (正常化+改善)率 (%) | 検 定 結 果 |
|------|--------|----------|-----|-----|----|---------------|-------------------------------------|
| | | 正常化 | 改 善 | 不 変 | | | |
| 単独感染 | T-1220 | 23 | 18 | 57 | 98 | 41.8 | 正常化率 $\chi^2_0 = 0.2187$ NS |
| | CBPC | 19 | 17 | 56 | 92 | 39.1 | (正常化+改善)率 $\chi^2_0 = 0.1442$ NS |
| 混合感染 | T-1220 | 5 | 6 | 18 | 29 | 37.9 | 正常化率 $\chi^2_0 = 0.0149$ NS |
| | CBPC | 4 | 2 | 19 | 25 | 24.0 | (正常化+改善)率 $\chi^2_0 = 1.2079$ NS |

Table 26. 投与前の膿尿の程度と膿尿に対する効果

| 膿尿の程度 | 投与薬剤 | 膿尿に対する効果 | | | 合計 | 検 定 結 果 |
|-------|--------|----------|-----|-----|----|---|
| | | 正常化 | 改 善 | 不 変 | | |
| + | T-1220 | 10 | 0 | 21 | 31 | 正常化率 $\chi^2_0 = 0.2534$ NS |
| | CBPC | 13 | 0 | 21 | 34 | |
| ++ | T-1220 | 11 | 14 | 36 | 61 | 正常化率 $\chi^2_0 = 0.0554$ NS (正常化+改善)率 $\chi^2_0 = 0.4896$ NS |
| | CBPC | 8 | 8 | 33 | 49 | |
| +++ | T-1220 | 8 | 10 | 17 | 35 | 正常化率 $\chi^2_0 = 1.6000$ NS (正常化+改善)率 $\chi^2_0 = 1.2294$ NS |
| | CBPC | 2 | 10 | 22 | 34 | |

Table 27. 細菌尿に対する効果

| 投与薬剤 | 細菌尿に対する効果 | | | | 合計 | 検 定 結 果 |
|--------|---------------|-------------|--------------|---------------|-----|---|
| | 陰 性 化 | 減 少 | 菌 交 代 | 不 変 | | |
| T-1220 | 49 (38.6%) | 6 (4.7%) | 6 (4.7%) | 66 (52.0%) | 127 | 陰性化率 $\chi^2_0 = 6.1233$ $P_0 = 0.0133$ (陰性化+減少)率 $\chi^2_0 = 8.8040$ $P_0 = 0.0123$ |
| CBPC | 27 (23.1%) | 3 (2.6%) | 10 (8.5%) | 77 (65.8%) | 117 | |

れていたが、*Enterobacter*, *Staphylococcus* の感染例においては CBPC 投与群の有効率のほうが高かった。しかし症例数が少ないこともあってか、いずれも有意の差ではなかった。

ii. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 23 に示すように T-1220 投与群では正常化29例 (22.8%), 改善24例 (18.9%), 不変74例 (58.3%) であり、正常化を含めた改善率は41.7%であった。一方 CBPC 投与群では正常化23例 (19.7%), 改善19例 (16.2%), 不変75例 (64.1%) で、

正常化を含めた改善率は35.9%であり、正常化および改善を含めた改善率の点で両薬剤間に有意差は認められなかった。

つぎに総合臨床効果において両薬剤間に有意差を示した背景因子について、膿尿に対する効果を層別検討した。まず留置カテーテルの有無との関係を見ると、Table 24 のようにカテーテル留置症例における正常化を含めた改善率は、T-1220 投与群34.5%, CBPC 投与群 19.6%で、T-1220 投与群の改善率が若干良好であるが有意差ではなかった。またカテーテル非留置

Table 28. カテーテル留置の有無と細菌尿に対する効果

| カテーテル | 投与薬剤 | 細菌尿に対する効果 | | | | 合計 | 検 定 結 果 |
|----------|--------|---------------|-------------|--------------|---------------|----|---|
| | | 陰 性 化 | 減 少 | 菌 交 代 | 不 変 | | |
| カテーテル留置 | T-1220 | 20 (34.5%) | 1 (1.7%) | 6 (10.3%) | 31 (53.5%) | 58 | 陰性化率 $\chi^2_0 = 9.4258$ $P_0 = 0.0021$ (陰性化+減少)率 $\chi^2_0 = 8.8821$ $P_0 = 0.0029$ |
| | CBPC | 5 (8.9%) | 1 (1.8%) | 7 (12.5%) | 43 (76.8%) | 56 | |
| カテーテル非留置 | T-1220 | 29 (42.0%) | 5 (7.3%) | 0 | 35 (50.7%) | 69 | 陰性化率 $\chi^2_0 = 0.2652$ NS (陰性化+減少)率 $\chi^2_0 = 0.9216$ NS |
| | CBPC | 22 (36.1%) | 2 (3.3%) | 3 (4.9%) | 34 (55.7%) | 61 | |

Table 29. 感染形態と細菌尿に対する効果

| 感染形態 | 投与薬剤 | 細菌尿に対する効果 | | | | 合計 | 検 定 結 果 |
|---------|--------|---------------|--------------|-------------|---------------|----|---|
| | | 陰 性 化 | 減 少 | 菌 交 代 | 不 変 | | |
| 単 独 感 染 | T-1220 | 45 (45.9%) | 3 (3.1%) | 5 (5.1%) | 45 (45.9%) | 98 | 陰性化率 $\chi^2_0 = 7.2347$ $P_0 = 0.0072$ (陰性化+減少)率 $\chi^2_0 = 6.8550$ $P_0 = 0.0088$ |
| | CBPC | 24 (26.1%) | 3 (3.3%) | 8 (8.7%) | 57 (61.9%) | 92 | |
| 混 合 感 染 | T-1220 | 4 (13.8%) | 3 (10.3%) | 1 (3.5%) | 21 (72.4%) | 29 | 陰性化率 $P_0 = 0.5745$ NS (陰性化+減少)率 $\chi^2_0 = 0.6299$ NS |
| | CBPC | 3 (12.0%) | 0 | 2 (8.0%) | 20 (80.0%) | 25 | |

症例では T-1220 投与群47.8%，CBPC 投与群50.8%
で全く差を認めなかった。

つぎに感染形態との関係では Table 25 のように、
単独感染例における正常化を含めた改善率は T-1220
投与群において41.8%，CBPC 投与群において39.1%

で差はなく、混合感染例においても T-1220 投与群の
37.9%に対し CBPC 投与群は24.0%でこれも差を認
めなかった。

なお投薬前の膿尿の程度ごとに両薬剤間で膿尿の改
善率を比較したが、Table 26 のようにいずれも差は

Table 30. 細菌学的効果

| 菌 種 | | 投与薬剤 | 消失株数 | 存続株数 | 合 計 | 消失率(%) | 検 定 結 果 (消 失 率) |
|---------------------|-----------------------|--------|------|------|-------|---------------------|------------------------|
| GNB | <i>Pseudomonas</i> | T-1220 | 15 | 17 | 32 | 46.9 | $\chi^2_0 = 0.1601$ NS |
| | | CBPC | 12 | 19 | 31 | 38.7 | |
| | <i>E. coli</i> | T-1220 | 15 | 9 | 24 | 62.5 | $\chi^2_0 = 1.7168$ NS |
| | | CBPC | 9 | 14 | 23 | 39.1 | |
| | <i>Klebsiella</i> | T-1220 | 10 | 7 | 17 | 58.8 | $\chi^2_0 = 2.7493$ NS |
| | | CBPC | 6 | 16 | 22 | 27.8 | |
| | <i>Serratia</i> | T-1220 | 1 | 10 | 11 | 9.1 | $P_0 = 0.3929$ NS |
| | | CBPC | 0 | 17 | 17 | 0 | |
| | <i>Proteus</i> | T-1220 | 16 | 11 | 27 | 59.3 | $P_0 = 0.1730$ NS |
| | | CBPC | 4 | 7 | 11 | 36.4 | |
| <i>Enterobacter</i> | T-1220 | 3 | 7 | 10 | 30.0 | $P_0 = 0.3362$ NS | |
| | CBPC | 5 | 8 | 13 | 38.5 | | |
| <i>Citrobacter</i> | T-1220 | 2 | 8 | 10 | 20.0 | $P_0 = 0.3145$ NS | |
| | CBPC | 3 | 4 | 7 | 42.9 | | |
| その他のGNB | T-1220 | 1 | 2 | 3 | 33.3 | $P_0 = 0.1429$ NS | |
| | CBPC | 4 | 0 | 4 | 100.0 | | |
| 小 計 | T-1220 | 63 | 71 | 134 | 47.0 | $\chi^2_0 = 4.3539$ | |
| | CBPC | 43 | 85 | 128 | 33.6 | $P_0 = 0.0369$ | |
| GPC | <i>S. faecalis</i> | T-1220 | 11 | 5 | 16 | 68.8 | $\chi^2_0 = 2.1800$ |
| | | CBPC | 4 | 8 | 12 | 33.3 | |
| | <i>Staphylococcus</i> | T-1220 | 5 | 3 | 8 | 62.5 | $P_0 = 0.6958$ NS |
| | | CBPC | 5 | 3 | 8 | 62.5 | |
| | <i>Streptococcus</i> | T-1220 | 0 | 0 | 0 | 0 | — |
| | | CBPC | 2 | 0 | 2 | 100.0 | |
| 小 計 | T-1220 | 16 | 8 | 24 | 66.7 | $\chi^2_0 = 0.7175$ | |
| | CBPC | 11 | 11 | 22 | 50.0 | NS | |
| その他の細菌 | T-1220 | 3 | 1 | 4 | 75.0 | $P_0 = 0.6667$ NS | |
| | CBPC | 0 | 2 | 2 | 0 | | |
| 総 計 | T-1220 | 82 | 80 | 162 | 50.6 | $\chi^2_0 = 6.6722$ | |
| | CBPC | 54 | 98 | 152 | 35.5 | $P_0 = 0.0098$ | |

認められなかった。

iii. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 27 に示すように、T-1220 投与群では陰性化49例 (38.6%)、減少6例 (4.7%)、菌交代6例 (4.7%)、不変66例 (52.0%) であり、一方、CBPC 投与群では陰性化27例 (23.1%)、減少3例 (2.6%)、菌交代10例 (8.5%)、不変77例 (65.8%) で陰性化率についてみると $\chi_0^2=6.1233$ ($P_0=0.0133$) で T-1220 投与群における陰性化率が有意に高い成績を得た。また陰性化+減少率においても T-1220 投与群の 55例 (43.3%) に対し、CBPC 投与群では 30例 (25.6%) であり、 $\chi_0^2=8.8040$ ($P_0=0.0123$) となり、T-1220 投与群において有意に高かった。

これをカテーテル留置の有無により層別すると Table 28 のようにカテーテル留置症例においては、T-1220 投与群の陰性化率34.5%に対し、CBPC 投与群では8.9%となり、 $\chi_0^2=9.4258$ ($P_0=0.0021$) で有意差を示しており、陰性化+減少率に関しても $\chi_0^2=8.8821$ ($P_0=0.0029$) で T-1220 投与群において有意に高い成績を得たが、カテーテル非留置症例における陰性化

率は T-1220 投与群42.0%、CBPC 投与群36.1%で有意差を認めず、陰性化+減少率に関しても同様に差は認められなかった。

また感染形態により層別した場合は、Table 29 のように単独感染例においては、T-1220 投与群の陰性化率45.9%に対し、CBPC 投与群では26.1%で $\chi_0^2=7.2347$ ($P_0=0.0072$) となり、T-1220 投与群において陰性化率が有意に高く、また、陰性化+減少率に関しても $\chi_0^2=6.8550$ ($P_0=0.0088$) となり、T-1220 投与群において有意にすぐれた成績を示した。しかし混合感染例における陰性化率、および陰性化+減少率は両群間で有意差が認められなかった。

iv. 細菌学的効果

混合感染例を含めて、分離菌株ごとに判定した細菌学的効果を、尿中細菌の消失率として Table 30 に示す。Klebsiella および S. faecalis において T-1220 投与群における消失率が高い傾向を示したが、有意の差ではなかった。しかし、分離菌株全体としてみた場合の細菌消失率は、T-1220 投与群の 50.6% に対し、CBPC 投与群では 35.5% であり、 $\chi_0^2=6.6722$ ($P_0=$

Table 31. 自覚症状に対する効果 (1)

| 投 与 薬 剤 | 消 失 例 数 | 存 続 例 数 | 合 計 | 消 失 率 (%) | 検 定 結 果 |
|---------|---------|---------|-----|-----------|-------------------------------------|
| T-1220 | 18 | 23 | 41 | 43.9 | 消 失 率 $\chi_0^2 = 0.5943$ N S |
| CBPC | 24 | 20 | 44 | 54.5 | |

Table 32. 自覚症状に対する効果 (2)

| 投 与 薬 剤 | 消 失 件 数 | 存 続 件 数 | 合 計 | 消 失 率 (%) | 検 定 結 果 |
|---------|---------|---------|-----|-----------|-------------------------------------|
| T-1220 | 38 | 27 | 65 | 58.5 | 消 失 率 $\chi_0^2 = 0.1874$ N S |
| CBPC | 34 | 30 | 64 | 53.1 | |

Table 33. 有用性

| 投与薬剤 | 非常に満足 | 満足 | まずまず満足出来る | 不満 | 使用に耐えない | 合計 | 検定結果 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-----|---|
| T-1220 | 16 (12.6%) | 39 (30.7%) | 43 (33.9%) | 29 (22.8%) | 0 | 127 | (非常に満足+満足) 率 $\chi^2_0 = 4.7377$ $P_0 = 0.0295$ (非常に満足+満足+ まずまず満足出来る) 率 $\chi^2_0 = 1.18676$ $P_0 = 0.0006$ |
| C B P C | 8 (6.8%) | 26 (22.2%) | 31 (26.5%) | 51 (43.6%) | 1 (0.9%) | 117 | |

Table 34. カテーテル留置の有無と有用性

| カテーテル | 投与薬剤 | 有用性 | | | | | 合計 | 検定結果 |
|----------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|----|---|
| | | 非常に満足 | 満足 | まずまず満足出来る | 不満 | 使用に耐えない | | |
| カテーテル留置 | T-1220 | 4 (6.9%) | 14 (24.1%) | 21 (36.2%) | 19 (32.8%) | 0 | 58 | (非常に満足+満足) 率 $\chi^2_0 = 1.5950$ NS (非常に満足+満足+まずまず満足出来る) 率 $\chi^2_0 = 7.8622$ $P_0 = 0.0050$ |
| | C B P C | 1 (1.8%) | 10 (17.9%) | 11 (19.6%) | 33 (58.9%) | 1 (1.8%) | 56 | |
| カテーテル非留置 | T-1220 | 12 (17.4%) | 25 (36.2%) | 22 (31.9%) | 10 (14.5%) | 0 | 69 | (非常に満足+満足) 率 $\chi^2_0 = 2.6917$ NS (非常に満足+満足+まずまず満足出来る) 率 $\chi^2_0 = 3.4767$ NS |
| | C B P C | 7 (11.5%) | 16 (26.2%) | 20 (32.8%) | 18 (29.5%) | 0 | 61 | |

Table 35. 感染形態と有用性

| 感染形態 | 投与薬剤 | 有用性 | | | | | 合計 | 検定結果 |
|------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|----|--|
| | | 非常に満足 | 満足 | まずまず満足出来る | 不満 | 使用に耐えない | | |
| 単独感染 | T-1220 | 15 (15.3%) | 31 (31.6%) | 32 (32.7%) | 20 (20.4%) | 0 | 98 | (非常に満足+満足) 率 $\chi^2_0 = 2.9253$ NS (非常に満足+満足+ まずまず満足出来る) 率 $\chi^2_0 = 1.26313$ $P_0 = 0.0004$ |
| | C B P C | 7 (7.6%) | 24 (26.1%) | 19 (20.6%) | 42 (45.7%) | 0 | 92 | |
| 混合感染 | T-1220 | 1 (3.5%) | 8 (27.6%) | 11 (37.9%) | 9 (31.0%) | 0 | 29 | (非常に満足+満足) 率 $\chi^2_0 = 1.8208$ NS (非常に満足+満足+ まずまず満足出来る) 率 $\chi^2_0 = 0.1617$ NS |
| | C B P C | 1 (4.0%) | 2 (8.0%) | 12 (48.0%) | 9 (36.0%) | 1 (4.0%) | 25 | |

0.0098) で T-1220 投与群の成績がすぐれていた。

v. 自覚症状に対する効果

自覚症状に対する効果は Table 31 に示すように、T-1220 投与群では自覚症状発現症例41例中消失は18例 (43.9%)、CBPC 投与群では44例中消失24例 (54.5%) で、消失率において両群間に有意差は認められなかった。

また自覚症状の発現件数に対する消失件数の頻度でも Table 32 のように T-1220 投与群65件中消失は38件 (58.5%)、CBPC 投与群では64件中消失34件 (53.1%) で全く差はみられなかった。

5. 有用性

主治医の判定した有用性に関する成績を一括して Table 33 に示す。「非常に満足」と「満足」とを満足率と考えると、T-1220 投与群における満足率は43.3% であり、CBPC 投与群では29.1% となり、 $\chi_0^2=4.7377$ ($P_0=0.0295$) で、T-1220 投与群の満足率が有意に高く、また「まずまず満足できる」以上を満足率とした場合には、T-1220 投与群が77.2%、CBPC 投与群が55.6% となり、 $\chi_0^2=11.8676$ ($P_0=0.0006$) で、これも T-1220 投与群の満足率が高いとの結果を得た。

なお「使用に耐えない」としたものは、CBPC 投与群に1例みられたが、この症例は膿尿、細菌尿ともに不変で、無効と判断された症例であり、自覚症状の改善も認められていないが、副作用の発現は認めていない。

カテーテル留置の有無と有用性との関係は Table 34 に示した。「非常に満足」と「満足」とを満足率と考えた場合、カテーテル留置症例、非留置症例ともに両群間に有意差はみられないが、「まずまず満足できる」以上を満足率とすると、カテーテル留置症例において、T-1220 投与群39例 (67.2%)、CBPC 投与群22例 (39.3%) となり $\chi_0^2=7.8622$ ($P_0=0.0050$) で T-1220 投与群の満足率が有意に高くなっている。

また感染形態と有用性との関係は Table 35 に示したが、「満足」以上を満足率とした場合には、単独感染、混合感染ともに両群間に有意差はないが、「まずまず満足できる」以上を満足率とした場合には、単独感染例において、T-1220 投与群78例 (79.6%)、CBPC 投与群 50 例 (54.3%) となり、 $\chi_0^2=12.6313$ ($P_0=0.0004$) となり T-1220 投与群において有意に高い満足率となっている。

6. 副作用

i. 自覚的副作用

自覚的副作用の検討は、さきにも述べたごとく、T-1220 投与群129例、CBPC 投与群118例についておこなわれた。副作用の発現は Table 36 に示すように両群ともに3例ずつ認められ、その発現頻度は T-1220 投与群が2.3%、CBPC 投与群が2.5% となるが、発現頻度に関して両群間に有意差は認められなかった。

副作用の内訳をみると、T-1220 投与群では持続性の発疹、一過性の悪寒・発熱、一過性の嘔気各1例と

Table 36. 副作用発現症例

| 投与薬剤 | 検討症例数 | 年齢・性 | 副作用の種類 | 持続性 | 発現日 | 投与日数 | 経過処置 | 発現率 | 検定結果 |
|--------|-------|------|----------|-----|-----|------|------------------------|---------------|--------------------|
| T-1220 | 129 | 78才男 | 発疹 | 持続性 | 1日目 | 1日 | 投与中止により消失 | 3/129 2.3% | $P_0=0.5833$ NS |
| | | 70才男 | 悪寒 発熱 | 一過性 | 1日目 | 1日 | 投与中止により消失 | | |
| | | 78才女 | 嘔気 | 一過性 | 1日目 | 5日 | 注射速度を緩徐にすることにより以後の発現なし | | |
| CBPC | 118 | 21才女 | 発疹 | 持続性 | 1日目 | 1日 | 投与中止し抗ヒスタミン剤投与により消失 | 3/118 2.5% | |
| | | 49才男 | 軽度の嘔気 | 一過性 | 1日目 | 5日 | 注射速度を緩徐にすることにより以後の発現なし | | |
| | | 80才男 | 悪心 | 一過性 | 1日目 | 5日 | 特に行なわない | | |

Table 37. 薬剤の影響と判断された臨床検査の異常値発現頻度

| 検査項目 | T-1220 投与群 | | CBPC 投与群 | | 検定結果 |
|-----------|------------|---------|----------|---------|-------------------|
| | 検討症例数 | 異常値発現例数 | 検討症例数 | 異常値発現例数 | |
| R B C | 137 | 0 | 136 | 0 | |
| H b | 136 | 0 | 136 | 0 | |
| H t | 133 | 0 | 135 | 0 | |
| W B C | 137 | 0 | 135 | 0 | |
| Thrombo | 104 | 0 | 94 | 0 | |
| B U N | 137 | 0 | 129 | 0 | |
| S - C r | 129 | 0 | 124 | 0 | |
| G O T | 147 | 3 | 137 | 3 | $P_0 = 0.5955$ NS |
| G P T | 146 | 2 | 137 | 1 | $P_0 = 0.5018$ NS |
| Al - Pase | 139 | 1 | 130 | 2 | $P_0 = 0.4570$ NS |

なっており、発疹と悪寒・発熱の2例は1日のみの投薬で以後投与を中止している。また嘔気1例は注射速度を緩徐にすることにより、その嘔気は出現していない。CBPC 投与群では持続性の発疹、一過性の嘔気、一過性の悪心各1例となっており、発疹の例では1日で投薬を中止している。また嘔気の症例は、注射速度を緩徐にすることにより、その嘔気発現をみていない。なお投与を中止した3例はともに投与を中止することにより、症状は消失した。

ii. 臨床検査値の異常

臨床検査では Table 37 に示すように赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、BUN、血清クレアチニンの異常を呈した症例は両群ともに1例も認められなかった。GOT の異常は T-1220 投与群に3例 (24→54, 37→64, 40→214)、CBPC 投与群に3例 (21→58, 20→64, 36→72) みられたが、異常値の発現頻度に関しては両群間に差はみられていない。GPT の異常は T-1220 投与群に2例 (17→62, 25→241)、CBPC 投与群に1例 (22→68) みられたが、発現頻度では有意差は認められなかった。また

アルカリフォスファターゼの異常は T-1220 投与群に1例 (72→86 IU)、CBPC 投与群に2例 (13.8→17.3 KA, 115→287 IU) みられたが、これも発現頻度の点で両群間に差は認められなかった。なお、異常値を呈した症例はすべて1週間以内に正常値に復していることから、いずれも一過性の変動であったと考えられた。

また、薬剤の影響とは直接関係のない場合も含めて、臨床検査値の変動を、正常範囲内での変動、正常から異常に移行したもの、投与前後も異常値を示したものの、異常から正常に移行したものの4群に分け、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、ビリルビンの4項目について、各項目ごとに両薬剤間で比較した成績でも、いずれの項目についても両群間で有意差は認められなかった。

考 察

1. 臨床効果について

今回のわれわれの成績では、T-1220 1日 2g 5日間の投与により44.1%の総合有効率を得ているが、こ

の有効率は対象が尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症であり、またカテーテル留置症例が約46%の高率に含まれていたことを考慮に入れると、かなり良好な成績であったといえよう。

事実、対照の CBPC 投与群では、CBPC の通常投与量である1日4gを投与したが、その有効率は27.4%であり、これに比し、T-1220 投与群の有効率は有意に高いとの結果を得ている。

T-1220 の open trial における全国集計成績²⁾では、慢性複雑性尿路感染症に対する有効率が59%と報告されており、今回のわれわれの成績より若干高いようであるが、投与量、投与期間の相違、background の相違、判定法の相違などもあり、一概には比較できない。しかしこれらの症例を、今回われわれが用いた判定法と同じ基準で判定すると、その有効率は46.2%となり、われわれの成績ときわめて近似した有効率となることから、今回のわれわれの臨床効果判定法は、若干きびしいものであったとも推定されよう。

今回の成績を、最近複雑性尿路感染症を対象としておこなわれたアミノ配糖体系抗生物質の二重盲検法による検討成績と比較してみると、dibekacin (DKB) と gentamicin (GM) の比較検討³⁾における DKB 1日100mgの有効率43.4%、GM 1日80mgの49.4%にはほぼ匹敵し、また tobramycin (TOB) と GM の比較検討⁴⁾における TOB 1日120mgの53.5%、GM 1日120mgの55.8%よりは若干劣っている。しかしこれらのアミノ配糖体系抗生物質が、腎ならびに第VIII脳神経に対する副作用の面から、腎機能が多少とも低下し、また高齢者に多い慢性複雑性尿路感染症に対して用いられるには、投与量、投与期間の点だけでなく、適応の点でもかなりの制限があることを考慮すると、臨床効果の面でアミノ配糖体系抗生物質に匹敵し、副作用の少ないペニシリン系薬剤である T-1220 は、慢性複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であるといえよう。

CBPC 投与群との間に有効率に関して有意差を生じた理由としては、いくつかの因子が考えられようが、層別集計においてカテーテル非留置症例では両剤の有効率に差がないのに対し、カテーテル留置症例では T-1220 投与群の有効率37.9%、CBPC 投与群10.7%と、T-1220 投与群の有効率が CBPC 投与群に比し有意に高く、しかもカテーテル留置症例の頻度が、T-1220 投与群46%、CBPC 投与群48%と高率であったことが大きな理由となったものと考えられる。

一般にカテーテル留置症例における有効率は、非留置の場合に比し著明に低い場合が多いことから、

CBPC 投与群においてカテーテル非留置症例に比し、留置症例の有効率が低かったことはむしろ当然であり、逆に T-1220 投与群において留置カテーテル症例でも非留置の場合と大差のない有効率の得られたことのほうが特筆されるべきであろう。

一般にカテーテル留置症例における有効率の低下は、ペニシリン系、セファロsporin系薬剤においてはほとんど常に認められる現象であるが、アミノ配糖体系抗生物質では留置症例と非留置症例における有効率に差が認められない場合が多く、この意味から、T-1220 のカテーテル留置症例に対する効果は、アミノ配糖体系抗生物質に類似しているともいえよう。このような現象が薬剤の作用機序との関係においていかなる理由によるものかは不明であり、今後検討すべき興味ある問題と思われるが、すくなくとも、カテーテル留置症例における尿路感染症の治療に困難を感じることの多い現況では、T-1220 のこのような特徴は、臨床的には大きな利点となりえよう。

このほか、菌種別の総合臨床効果、細菌学的効果において、T-1220 はグラム陰性桿菌の多くの菌種について、CBPC よりすぐれた成績を挙げており、とくに *Pseudomonas* の感染例における有効率では有意に T-1220 の有効率が高く、また *Klebsiella*, *E. coli* に対しては有意差ではないが CBPC に比し、かなり高い効果を挙げている点は本剤の特徴と考えてよいと思われる。

2. 副作用について

今回の成績では T-1220 投与群における自覚的副作用は、129例中3例に認められたのみであり、その発現頻度は2.3%であった。しかもこのうちの1例は静注速度がはやかったために生じたものであり、速度を緩徐にすることにより消失している。

臨床検査値の異常としては、血液ならびに腎機能検査成績で異常を呈した症例は1例も認められず、GOT の異常が147例中3例(2.0%)、GPT 146例中2例(1.4%)、アルカリフォスファターゼ 139例中1例(0.7%)にみられたのみであった。

また T-1220 の open trial における全国集計成績⁵⁾でも、副作用の発現は1,266例中47例(3.7%)と報告されており、しかも重篤な副作用は認められていない。

これらのことから、T-1220 は副作用の少ない、安全な薬剤であると考えてよいと思われる。

結 論

尿路感染症に対する T-1220 の治療効果と副作用を

客観的に評価する目的で、慢性複雑性尿路感染症を対象に、CBPCを対照薬剤として二重盲検法による比較検討をおこなった結果、次のような結論を得た。

1. 総投与症例316例中、除外61例、脱落11例を除く244例が完全に治験条件を満たす症例であり、これらの症例について背景因子の検討、臨床効果の判定がおこなわれたが、その内訳はT-1220投与症例が127例、CBPC投与症例が117例であった。

2. 各種の患者背景因子に関する検討では両薬剤投与群間に有意の差はみられず、両群はほぼ均質な集団であり、じゅうぶん比較が可能と考えられた。

3. 投与量はT-1220が1日2g、CBPCは1日4gとし、5日間の投与をおこなったのち臨床効果の判定をおこなった。

総合臨床効果では、T-1220投与群の有効率が、44.1%、CBPC投与群は27.4%であり、T-1220投与群において有意に高い有効率であった。また膿尿に対する効果では両群間に差を認めなかったが、細菌尿に対する効果は、陰性化率および陰性化+減少率に関してともにT-1220投与群において有意に高い効果を示した。

4. 層別集計では、カテーテル留置症例において総合臨床効果の有効率および細菌学的効果の陰性化率、陰性化+減少率に関して、T-1220投与群が有意に高い効果を示した。

5. 副作用の検討はT-1220投与群129例、CBPC投与群118例についておこなわれたが、自覚的副作用はT-1220投与群に3例(2.3%)、CBPC投与群に3例(2.5%)認められたのみであり、発現頻度に関して

両群間に有意差は認められなかった。また臨床検査値の異常としては、血液ならびに腎機能検査成績で異常を呈した症例はなく、GOT 2.0%、GPT 1.4%、アルカリフォスファターゼ0.7%の異常値発現頻度であったが、CBPC投与群との間に有意差はなく、副作用の少ない、安全な薬剤であると考えられた。

6. 以上の成績より、T-1220は慢性複雑性尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

本稿の要旨は第25回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 清水喜八郎：第23回日本化学療法学会東日本支部総会。新薬シンポジウムI。T-1220抄録集(吸収・分布・排泄・代謝)，1976，東京。
- 2) 西浦常雄：第23回日本化学療法学会東日本支部総会。新薬シンポジウムI。T-1220抄録集(外科系領域の臨床的検討)，1976，東京。
- 3) 市川篤二・ほか：二重盲検法によるDKBとGentamicinの尿路感染症に対する薬効比較。日泌尿会誌，64：1053～1060，1973。
- 4) 石神襄次・ほか：二重盲検法によるTobramycinとGentamicinの尿路感染症に対する薬効比較。泌尿紀要，21：781～797，1975。
- 5) 深谷一太：第23回日本化学療法学会東日本支部総会。新薬シンポジウムI。T-1220抄録集(副作用)，1976，東京。

(1977年9月8日受付)

本論文訂正

p. 728 Table 15 最下行 X^2 を χ_0^2 に訂正します。