

Cephaloglycin に関する共同臨床実験

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

西 浦 常 雄
田 村 公 一
上 野 一 恵*

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

三 矢 英 輔
福 島 賢 秀

三重大学医学部泌尿器科学教室

多 田 茂
袴 田 隆 義
森 脩
芥 藤 薫
山 崎 義 久
朴 木 繁 博

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室

岡 直 友
鈴 木 茂 章

COOPERATIVE CLINICAL STUDY WITH CEPHALOGLYCIN

Tsuneo NISHIURA, Masakazu TAMURA and Kazue UENO*

From the Department of Urology and Bacteriology, Gifu University School of Medicine*

Hideo MITSUYA and Kenshu FUKUSHIMA

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine*Shigeru TADA, Takayoshi HAKAMADA, Osamu MORI,
Kaoru SAITO, Yoshihisa YAMAZAKI and Shigehiro HONOKI*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine*

Naotomo OKA and Shigeaki SUSUKI

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(1) Many new drugs have been discovered lately and most clinicians have been very busy in conducting clinical studies with them. Therefore, cases of experiments at each institution have decreased. Thus, it seems meaningless to collect many clinical results which have been obtained by different methods of study. For that reason, the methods of study were unified beforehand and cooperative clinical studies with cephaloglycin have been made at four universities. As this was the first trial of cooperative clinical studies, the expected

* 微生物学教室

purpose was not attained because of insufficient contact among researchers. But it seems that this trial will be helpful to further cooperative clinical study.

(2) One gram of cephaloglycin per day was given to patients of acute uncomplicated cystitis for three days and it was effective in twenty-three cases out of twenty-five (92%). This result was gained by judging its efficiency from symptoms, urinalysis and culture study. When its efficiency was judged from symptoms and urine findings, it was effective in forty-five cases out of fifty-three (85%).

(3) A comparative study was made between remedial results of a group of patients who had been given cephaloglycin from beginning to healing, and that of another one of patients who had been given cephaloglycin until their conditions of illness were less serious and then given sulfisomezole (2 grams per day) until healing. But significant difference was not observed.

はじめに

この臨床実験計画は、第一には東海四大学の共同臨床実験のテストケースとして、第二には cephaloglycin (以下 CEG と略) 単独治療と、CEG と sulfisomezole すなわち Sinomin (以下 SN と略) の併用治療との間に治療効果に差異が認められるか否かを検討することを目的として始められた。しかし諸般の理由で所期の目的が達成されたとはいいがたい結果となったが、今後の共同臨床実験に対してなんらかの参考に供されうるものと考えて、あえて以下にその方法および成績を略述する。

実験方法

1. 対象

成人女子の急性単純性膀胱炎を対象とし、四大学より108例(名大:68例, 名市大:11例, 三重大:17例, 岐大:12例)の症例がえられたが、検討不十分な症例を除き、合計66例について検討を加えた。

2. 群別

薬剤の投与方法によってつぎの2群に大別した。

(1) CEG 群

初診時より治療するまでCEGを投与するもの。

(2) CEG+SN 群

はじめ CEG を投与し、症状軽減後は SN 投与に切替えるもの。

なお群別ははじめから無作為におこなわれた。

3. 薬剤投与方法

CEG は 1g/日(分4)とし、SN は 2g/日(分2)とした。投薬日数は原則として3日分と4日分を交互に投薬し、各投薬日(各期)ごとに症状、尿所見、細菌培養などの検討をおこなって経過を観察した。

4. 検討方法

(1) 診断は病歴と尿所見で決定し、膀胱鏡検査などはおこなわない。無菌性のものは除いた。経過観察によって急性単純性膀胱炎のみとは思われないものは、症例からはずして精検をおこなった。

(2) 採尿は導尿により、膀胱尿で検討した。

(3) 沈渣作成方法、観察、記載方法を一定にした¹⁾。尿所見中、膿球を重視した。

(4) 症状は排尿痛、頻尿を中心とした。

(5) 尿中細菌は直接菌数計算または TTC 法で菌数を検討し、同定、感受性検査はシオノギ臨床検査室で実施した。

(6) 検討病歴は統一したものをを用いた。

5. 効果判定規準

(1) 三者判定法

症状、尿沈渣、細菌培養の三者の所見が正しくえられている症例については、高安らの方法²⁾(Table 1)によって客観的に配点式で効果を判定した。

(2) 二者判定法

細菌培養所見のそろっていない症例が少なくなかったため、これらの症例も含めた検討のために、症状と尿沈渣の二者の所見による二者判定の規準を Table 2

Table 1 三者判定法(効果判定基準)

検 討 項 目	不 変	改 善	消 失
自 覚 症 状 (排尿痛, 頻度)	2	1	0
尿 所 見 (白血球, 赤血球)	6	3	0
細 菌 培 養 所 見	4	2	0
総 合 判 定	有 効	0 ~ 6	
	無 効	7 ~ 12	

(高安ら, 1966)

Table 2 二者判定法（効果判定基準）

尿 所 見	症 状	点数合計	効果判定
消 失 (0)	消 失 (0)	(0)	著 効
消 失 (0)	改 善 (1)	(1)	有 効
消 失 (0)	不 変 (2)	(2)	
改 善 (3)	消 失 (0)	(3)	
改 善 (3)	改 善 (1)	(4)	無 効
改 善 (3)	不 変 (2)	(5)	
不 変 (6)	消 失 (0)	(6)	
不 変 (6)	改 善 (1)	(7)	
不 変 (6)	不 変 (2)	(8)	

(西浦ら, 1970)

のごとくに作り、前者に準じて配点し、主観を混えないように判定した。

成 績

1. CEG 3日間投与による効果

CEG+SN 群でも、少なくともはじめの3日間はCEGが投与されているので、この期間の検討は両群の症例がはいる (Table 3)。なお症例によっては3日後の検査が不十分でも7日後あるいは10日後に十分な検査がおこなわれているものもあるので、全症例は66例であるが、二者判定法でも3日間投与症例数は53例となっている。

Table 3 CEG 単独投与の効果

投薬期間	判定基準	
	三者判定法	二者判定法
3 日 間	23/25 (92%)	45/53 (85%)
7 日 間	11/11 (100%)	18/19 (95%)
10 日 間	5/5 (100%)	5/5 (100%)

(分子は有効症例数, 分母は検討症例数)

(1) 三者判定法

25例中有効23例 (著効6) で、92%が有効となる (95%信頼区間: 74.0~99.0%)。

(2) 二者判定法

53例中有効45例 (著効16) で、85%が有効である (95%信頼区間: 79.4~96.8%)。

2. CEG 7日間および10日間投与による効果

Table 3にみるごとく、投薬期間が長くなると、検討症例数は減少するが、ほとんど全例有効という成績がえられた。

3. 判定方法による有効率の差

Table 3で、三者判定と二者判定との間に有効率の

差がみられるが、推計学的には有意な差ではない (Fisher's direct-method: 3日投与: $\alpha=0.3149$, 7日投与: $\alpha=0.6333$)。

個々の症例について両判定基準による成績を比較してみると、有効無効の判定は全く一致していた。しかし著効という判定は、二者判定にすると多くなってくる。

4. CEG 群と CEG+SN 群との比較

Table 4, Table 5 でみるごとく、両群同様にほとんど全例有効で群差がないようにみえる。二者判定法で7日後判定の症例群の間にも多少の差がみられる。すなわち CEG+SN 群が15例中15例全例が有効であるが、CEG 群は12例中11例有効で、いくぶん CEG+SN 群がすぐれているかのごとくにみえるが、推計学的に有意差は認められない (Fisher's direct-method: $\alpha=0.4444$)。

Table 4 CEG 群と CEG+SN 群との比較-I (三者判定法)

群	7 日 後			10 日 後		
	有効	無効	計	有効	無効	計
CEG	8	0	8	5	0	5
CEG+SN	7	0	7	8	0	8
計	15	0	15	13	0	13

Table 5 CEG 群と CEG+SN 群との比較-II (二者判定法)

群	7 日 後			10 日 後		
	有効	無効	計	有効	無効	計
CEG	11	1	12	5	0	5
CEG+SN	15	0	15	9	0	9
計	26	1	27	14	0	14

Fig.1と Fig.2とははじめの計画どおり経過を追って観察することのできた症例で、両群とも偶然に12例ずつとなった。はじめの CEG 投与の期間の成績を比較すると (3日後判定)、CEG 群は12例中9例有効なのに対し、CEG+SN 群は12例中11例有効という成績で、あたかも後者が群別のはじめから軽症症例を多く含んでいたかのごとくにみえるが、推計学的には有意な差とは認められない (Fisher's direct-method: $\alpha=0.2950$)。

7日後判定、10日後判定ではじめて両群の効果の比較がおこなわれるわけであるが、いずれも推計学的に

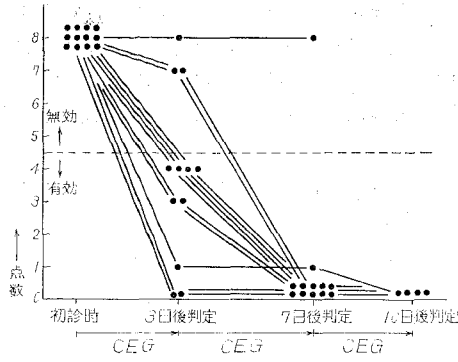


Fig. 1 CEG 群の経過 (二者判定：12例)

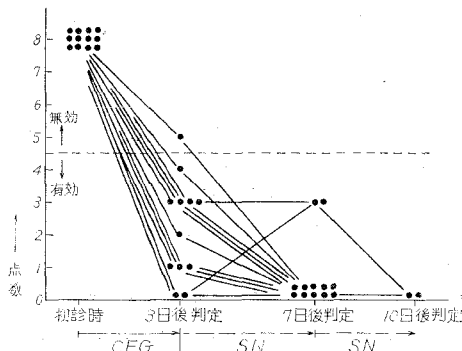


Fig. 2 CEG+SN 群の経過 (二者判定：12例)

有意な差と判定することができなかった (7日後判定 ; Fisher's direct-method : $\alpha=0.5000$).

上述のごとく投薬期間中には両群に優劣はつけがたいが、再発例が3例認められている。CEG 5日間内服後服用せず5日後に再発したもの、CEG 9日間内服後勝手に服用を中止して10日後に再発したもの、および CEG 3日間内服後 SN に切り替えられ4日間内服し以後来診せず10日後に再発したものである。ほかに Fig. 2 の中の1例では、CEG 3日内服後症状も尿所見も全くなくなったが、SN に変えたところ7日目に多少の膿球が尿中に認められたが、そのまま SN の投与を受け10日後にふたたび消失している。しかしこれらの再発例はいずれも偶然発見されたものというべきもので、両群の優劣に対する意義はつけがたい。というのは、今回の臨床実験では、投与終了後のある一定期間の再発監視が全症例に対して義務づけられていなかったからである。

5. 各検討項目の改善率の比較

CEG を3日間投与したばあい、各検討項目の中では症状の軽快が最も早く現われる (Table 6)。尿所見の軽快がこれにつき、培養所見の反応が最も遅れている。この像は効果判定基準を定めるさいに参考とな

Table 6 各検討項目の改善率比較 (CEG 3日間投与)

項目	症例数	消失	改善	不変
症状	53	32 (60%)	17	4
		(92%)		
尿所見	53	23 (43%)	24	6
		(89%)		
培養所見	25	9 (36%)	11	5
		(80%)		

るものと思われるので、機会を改めて推計学的に検討するつもりである。

6. 尿路感染菌の種類

CEG 投与前の尿の細菌培養でえられた細菌は Table 7 のごとく76株で (検討項目不備のため除外した症例の分も含む)、E. coli が過半数を占めている (49株, 65%)。やはり80%が Gram 陰性桿菌で占められている。

Table 7 尿路感染菌の菌種と CEG の MIC (投与前)

菌種	株数	CEG の MIC (47株)						
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	50<
<i>E. coli</i>	49	1	2	7	12	7		1
<i>Klebsiella</i>	4				1		2	
<i>Prot. vulg.</i>	3			1				
<i>Prot. mirab.</i>	2			1				
<i>Citrobacter</i>	1							1
<i>Enterobacter</i>	1							1
<i>Aeromonas</i>	1							1
<i>Sirept. faec.</i>	4							2
<i>Staphyl. epid.</i>	8	4	1					
<i>Staphyl. aur.</i>	3	1		1				
計	76	6 13%	3 6%	10 21%	13 28%	7 15%	2 4%	6 13%

投与後の菌種も70%が Gram 陰性桿菌であるが、E. coli の頻度は43株中11株、26%と低下し、Pseudomonas (14%)、Proteus (16%) などの増加が目立ち、(Table 8)、菌交代の起こっていることを示している。

7. 尿路感染菌の CEG 感受性

投与前尿路感染菌47株に対する CEG の最小発育阻止濃度 (MIC) は、Table 7 のごとく、だいたい (68%) は 12.5 mcg/ml 以下である。50 mcg/ml 以上のものは8株 (17%) であった。

投与後の尿路感染菌28株に対する CEG の MIC は Table 8 のごとく、感性株と耐性株の2峰性分布を

Table 8 尿路感染菌の菌種と CEG の MIC (投与後)

菌種	株数	CEG の MIC (28株)						
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	50<
<i>E. coli</i>	11		1	1	2	4		
<i>Klebsiella</i>	2					1	1	
<i>Proteus</i>	7						1	2
<i>Alkaligenes faec.</i>	2							
<i>Aeromonas</i>	2				1			
<i>Pseudomonas</i>	6							5
<i>Strept. faec.</i>	7	3						2
<i>Strept. haemoly.</i>	2	2						
<i>Staphyl. epid.</i>	4	2						
計	43	7 25%	1 4%	1 4%	3 11%	5 18%	2 7%	9 32%

示し、50 mcg/ml 以上のものが11株(39%)もみられている。このことも CEG 投与後に菌交代の起こったことを暗示するものである。

CEG 投与経過中に尿細菌培養で細菌が認められ、CEG の MIC を投与前と比較できた症例が17例あったが、投与後同種菌の認められた症例は7例で、3~10日間の CEG の投与によって明らかな耐性の獲得が認められたものはなかった。なおこれらの細菌に対する MIC は 25 mcg/ml 以上が3例で、他はそれ以下であった。

その他の10例は菌交代の起こったもので、CEG 感性の *Staphylococcus*, *Streptococcus* に変化した2例以外の8例は、*Pseudomonas* を中心とした 25 mcg/ml 以上の耐性菌となっている。

8. 副作用

今回の検討症例の中では、明らかに CEG によると判定できる副作用は認められなかった。

考 按

最近の医学の進歩の一面は、相次ぐ新薬の発見として現われ、臨床家のもとにはまことに応接にいとまのないくらい臨床実験依頼が持ち込まれてくる。新薬治験の必要性に関してはいうまでもないが、あまりにも多方面からの要求によって、個々の機関の症例数は僅少とならざるをえない。いっぽう臨床実験における効果判定基準はまだ統一されたものはみられず、さらに検討方法はまちまちである。このような状態でおこなわれた多数機関の少数例は、それを数多く集めて集計してみてもその意義は少ない。以上の観点から、わ

れわれは新薬治験を、統一した検討方法と効果判定基準を用いて、各機関の共同臨床実験でおこなうという方向に至り、岡を中心として試案を練り、まずこれを CEG と CEG+SN との比較で検討してみることにした。

各機関の努力で比較的短期間に108例という症例がえられたが、実際の成績集計に関与したのは66例となった。これはもっぱら連絡統一の不充分さによるものであるが、同時にこのことから種々の特殊事情の存在に気づき、またいろいろと反省させられる点も少なくなかった。投薬および観察区切り期間、観察検討項目などは、その診療科の診療体系、担当医師の勤務配置、一般投薬体制、患者のつごう、休日(正月休みがはいった)などで左右され、あるいは急性症では長期間の患者の把握が困難であるなど、なかなか一朝一夕に統一することはむずかしいようである。しかも初期の目的のごとく、統一した基準で集計するという原則を貫いたために多数の貴重な症例を脱落せしめるという結果になった。尿細菌培養所見の不充分なものが少なくなく、そのため三者判定法が困難となり、急ぎょ、症状と尿所見のみによる二者判定法を設定することとなったが、この大方の原因は輸送時の事務的取扱いの疎漏さによるもので、同定菌種の採尿日が不明となったことによる。また画一的に導尿による採尿と定めたが、従来の自然排尿による慣習と外来診察の繁雑さのために多少の混乱が推定された。したがって多少とも疑問の持たれる培養成績は棄て、二者判定法による群に入れた。これらのことは臨床面における共同研究のむずかしさを物語るものであるが、同時に臨床治験が医師のみでは不可能であることを痛感したじらいである。

CEG に関してはすでに多数の報告³⁻¹¹⁾があり、ここに改めて言及する必要はないものと思われるが、その特長と思われる点は、cephalosporin 系の広い抗菌スペクトルを有し、しかも経口投与可能な抗生物質で、血中濃度はあまり高くならないが尿中濃度から尿路感染症に対する効果が期待されており、また尿中に CEG のみならずこのものと抗菌力の異なった des-acetylcephaloglycin が排泄されるということで興味が持たれているということなどである。今回の急性膀胱炎に対する CEG 1g/日、3日間投与の有効率は三者判定法で92%(90%信頼区間:70.4~99.4%)という成績であったが、この中には急性膀胱炎の自然治癒率が含まれているわけである。しかしわれわれとはほぼ同様な検討方法でおこなわれた西村ら¹²⁾の Placebo 投与の有効率(急性膀胱炎の自然治癒率)21.5%(95%

信頼区間：15.5～32.9%）と比較してみれば，CEGが尿路感染症に充分有効な薬剤であることが明らかである。

今回 CEG 継続投与と，CEG 投与軽快後 SN 切り替え投与方式とを急性単純性膀胱炎で比較したかぎりでは両群に有意差は認められなかった。2，3の再発症例を認めたが，これらはいずれも勝手に薬剤を中断したものであり，また再治療にたいした困難を感じなかったため，今回の実験からは，“急性膀胱炎に対しては CEG は3日間以上投薬して，症状が軽快したら SN に切り替えて継続し，充分量（期間）を投与すればよい”という結論となるようである。

このことは経費の節限その他の点で有用なことであるが，ふり返って考えてみると，純粋にこの両群の治療法の比較検討を考えるばあいには，対象を急性膀胱炎にしたことは誤りであったのではないかと考えられる。急性単純性膀胱炎は尿路感染症の中では最も均一な病像を呈する疾患であり，そのため無作為抽出標本としては適しているが，その自然治癒傾向が強いため，ある薬剤が有効か否かの検討には適するが，有効な薬剤間の差は見いだしがたい。慢性尿路感染症は難治性であるだけにそれらの間の差が明瞭に現われるかもしれない。しかし基礎疾患によってその難治度が種々雑多であるため，少数例における治験ではかたよりが大きくなる危険が考えられ，また効果判定を如何様にするかが問題である。

おわりに

急性単純性膀胱炎に CEG 1g/日を3日間投与して，53例中45例85%に有効という結果をえた。

CEG 単独投与群と，CEG+SN 群との間の治療効果に有意の差が認められなかった。

効果判定基準に症状と尿所見のみを用いる二

者判定法を考案し，これに培養所見の加わった三者判定法と比較したが，大差はみられなかった。

今回の検討では，各機関の間の連絡が不十分で，臨床例における統一共同研究の困難さがうかがわれたが，これは今後徐々に解決されてゆくものと思われる。

（ご協力を賜った各機関の諸兄姉に感謝いたします。またシオノギ製薬の数々のご援助に感謝いたします。）

文 献

- 1) 河田幸道・ほか：日泌尿会誌，**61**：633，1970.
- 2) 高安久雄・ほか：日泌尿会誌，**57**：491，1966.
- 3) Wick, W. E. et al.: Appl. Microbiol., **13**：248，1965.
- 4) Ronald, A. R. et al.: Arch. Intern. Med., **121**：39，1968.
- 5) Trafton, H. M. et al.: J. Urol., **101**：392，1969.
- 6) Landes, R. R. et al.: J. Urol., **102**：246，1969.
- 7) 落合京一郎・ほか：臨泌，**23**：691，1969.
- 8) 前田義雄・ほか：泌尿紀要，**15**：670，1969.
- 9) 赤坂 裕・ほか：泌尿紀要，**15**：677，1969.
- 10) 齊藤豊一・ほか：Clinical Report, **3**：210，1969.
- 11) Cephaloglycin 論文特集号：Chemotherapy, **18**：1，1970.
- 12) 西村洋司：日泌尿学会第34回東部連合地方会シンポジウム，1969. および Chemotherapy, **18**：446，1970.

(1970年9月21日 特別掲載受付)