

Double blind 法による Doxycycline と Minocycline の臨床効果に対する推計学的比較検討

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔助教)

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

小	幡	浩	司
夏	目		紘
三	矢	英	輔
山	内	高	峰
蔡		衍	欽
瀬	川	昭	夫
吉	田	和	彦

COMPARATIVE STUDY OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF DOXYCYCLINE AND MINOCYCLINE

Kozi OBATA, Hiroshi NATSUME, Hideo MITSUYA, Takamine YAMAUCHI,
Yean Chin TSAY, Akio SEGAWA and Kazuhiko YOSHIDA

*From the Department of Urology, Nagoya University School of
Medicine and Nagoya First Red Cross Hospital
(Director: Assist. Prof. H. Mitsuya, M. D.)*

The therapeutic effect of doxycycline (DOTC) and minocycline (MITC) was compared under the schedule of double blind method.

Fifty women affected by acute cystitis due to *E. coli* infection were treated with DOTC or MITC.

The result of the treatment of 18 pairs were discussed in this series.

The equivalent therapeutic effect was recognized between two drugs inspite of superior results of MITC on the disc sensitivity tests.

Main side effect was gastric disorder and nausea in DOTC group and either vertigo or gastric discomfort in MITC group.

はじめに

1948年 Dugger によって chlortetracycline が開発されて以来、TC 誘導体は広範囲抗生剤の主力として広く利用されてきた。しかし近年 TC 耐性菌の増加と同時に薬剤の副作用が問題視されるに至って、より強力で、かつ少量で有効な TC 誘導体が開発されるようになった。その結果現在 oxytetracycline から methacycline を経て化学的に合成された doxycycline と chlortetracycline から demethylchlor-tetracycline を経て合成された minocycline (Fig. 1) が従来の誘導

体に耐性を有する菌株にも抗菌作用を有しかつ1日量100~200 mg という従来の1/10に近い投与量で臨床的効果が認められ現実の要望に答えているかに思われる。

今回われわれは尿路感染症に doxycycline (以下 DOTC と略) と minocycline (以下 MITC と略) を使用し臨床的効果という点から両者に推計学的有意差を認めることができるか否かについての臨床的比較検討をおこなった。

臨床比較実験をおこなわんとするには、その対象をできるだけ質的に同じものを選択し、特殊な原因にも

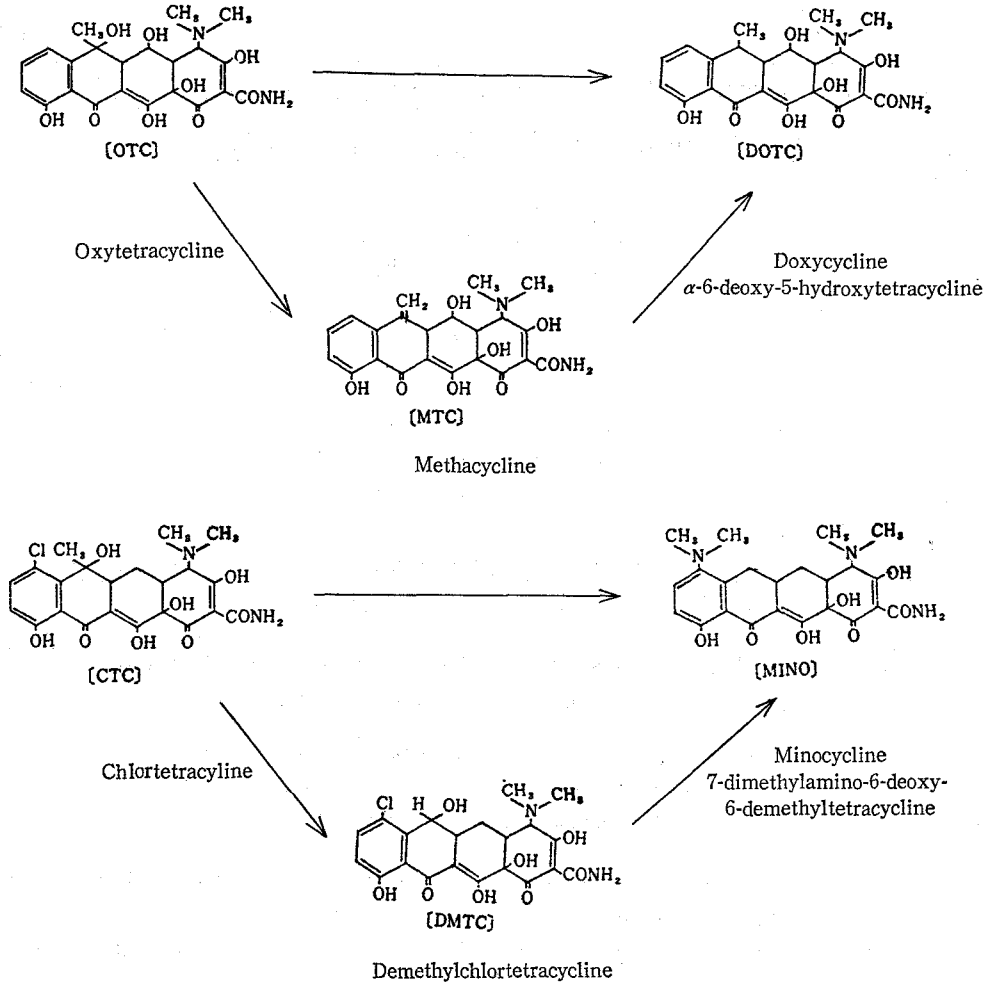


Fig. 1. TC系誘導体

とづく系統的な検討があらわれないようにしなければならぬし、また臨床的な検討であるのでサンプルを無限に求めることも不可能である。

これらの観点から対象を成人女子の単純性急性膀胱炎にしぼりさらに起炎菌として *E. coli* を認めたもののみ限定して、double blind 法によって一対のペアに無作為的に DOTC と MITC を割つけ両者の単純性急性膀胱炎に対する効果を逐次検定法に基づいて検討した。また総合判定に基づく2群間の比較をおこなって推計的有意差を認めうるか否かについての分析もおこなった。なおあわせて DOTC と MITC の *E. coli* に対する感受性テストの成績、さらにその副作用についても検討した。

対象および方法

対象は泌尿器科外来を訪れた女子の急性膀胱炎の症

例中定量培養により尿中に *E. coli* を $10^6/\text{ml}$ 以上認めたものとしたが、実際には培養の結果をまてず臨床症状および尿所見より臨床的に急性膀胱炎と診断されたものについて順次ペアを作って double blind 法に従って DOTC と MITC を無作為に投与した。

使用薬剤は1 cap 中に DOTC または MITC を 100 mg (力価) 含有するカプセル剤を用い、初日 2 cap、2 日目以降 12 時間ごとに 1 cap ずつ服用せしめた。当然のことながら併用薬剤は投与しなかった。

投与期間は原則として 5 日とし、治療開始前ならびに投与後に尿検査をして、尿蛋白、赤血球、白血球、混濁、細菌について観察するとともに、血清 GOT、GPT、アルカリ・フォスファターゼ、BUN のほか RBC、WBC、Ht 値の測定をおこなった。尿検査については、臨床症状の観察にあわせて投与期間中にも反復しておこなった。

副作用については患者の訴えを注意ぶかく聴取したが、分析の対象となったものはすこしの訴えがあっても期間中はとくに処置をしなかった。

実験は最初 DOTC, MITC とも 30 例、計 60 例を目標としておこなったが、*E. coli* 感染に限定したためペアが組めたのは 18 組 (36 例) であり、他の 10 例は *E. coli* 以外の *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Klebsiella* の感染であったり、途中で来院しなくなって追跡できなかつたものである。また 4 例が細菌培養で陰性、もしくは定量で *E. coli* が $10^5/m$ 以下であったので集計からはずされ、最終的に 50 例中 36 例が今回の分析の対象となった。

効果の判定

臨床効果の判定は、八竹ら¹⁾の試案に準じた。すなわち、投薬前および投薬後の臨床症状を重視し、その改善の程度と尿沈渣所見および尿細菌培養所見などの検査成績の改善の程度を Table 1 に示すように組み

Table 1. 膀胱炎治療判定基準

効果判定基準			
臨床症状 (頻尿, 排尿痛, 残尿感)			
消失: 0 点, 改善: 3 点, 不変: 6 点			
検査成績 (尿沈渣所見, 細菌培養)			
消失: 0 点, 改善: 2 点, 不変: 4 点			
総合効果判定基準			
臨床症状	検査成績	合計点	総合判定
0	0	0	著 効
0	2	2	有 効
3	0	3	
0	4	4	
3	2	5	
6	0	6	やや有効
3	4	7	
6	2	8	
6	4	10	無 効

合わせ、判定の基準とした。臨床症状では症状の全くなかったものを「消失」、症状の好転を明らかに認めたものを「改善」とし、検査成績では尿沈渣所見と培養結果の両方の改善または一方の陰性化と他方の改善のみを「改善」とした。なお Table 1 のごとく総合判定では臨床症状、検査成績とも消失を「著効」、両

者とも改善された状態までを「有効」、それ以下を「やや有効」とし、両者とも不変を「無効」とした。これに点数制を加味して臨床効果判定基準とした。

成 績

I. 逐次検定法に基づく優劣判定

上記の 18 ペア (36 例) につき薬剤の投与終了時の総合効果判定成績に基づき各組ごとに、いずれかのほうがより大きく病状を改善したかの優劣の判定をおこなったのち、Armitage²⁾の逐次検定表に記載して検定をおこなった。総合効果判定成績が両者とも同一の場合はより早く臨床症状がとれたり、尿所見が消失したりしたものをすぐれているとしたが、初期の症状の強さや血液所見の改善 (白血球増多の改善) の状態、さらにその後の再発という点も考慮して優劣を決定した (Table 2)。

解析には $2\alpha=0.05$ $1-\beta=0.95$ $\theta_1=0.85$ の限定法にもとづく閉じたデザインを採用し、17 例目まで有意差のないことを示す中央の限界線に達したため、さらに 1 例を加えて実験を打切った (Fig. 2)。

II. 総合判定に基づく 2 群間の比較

尿路感染症の治療効果の判定には、従来より、点数法に基づく判定基準があり、われわれも今回の検討にさいして、薬剤投与の終了した時点での効果判定を Table 1 の効果判定基準に従っておこなった。

その結果、前述の 18 ペア 36 例について検討してみると、DOTC による著効例は 18 例中 13 例 (72%)、有効 3 例 (17%)、やや有効 2 例 (11%) であり、MITC では 18 例中著効 12 例 (66%)、有効 5 例 (28%)、やや有効 1 例 (6%) で無効の症例は 1 例もなかった (Table 3)。やや有効というのは単一薬剤で疾患を治療できなかったものであるため、臨床的に薬剤による治療可能性という点からみて著効と有効のみを有効と判断して 2×2 分割表を作ると Table 4 となり、これより直接確率法³⁾により計算すると $P=0.499$ となり DOTC と MITC の間に有意差は認められないという結果になった。

III. ディスク法に基づく DOTC, MITC の感受性テストの成績

本研究のための尿中細菌培養に供した尿は、主として中間尿についておこない、検鏡上雑菌混入の疑いのもたれた場合には、カテーテル尿を使用した。サンプルは定量培養をおこなうとともに、分離同定培養をおこない、分離菌 (*E. coli* について) DOTC, MITC とも 1 濃度ディスク法⁴⁾にて感受性を測定した。1 ディ

Table 2. DOTC 投与群

症 例	年 令	優 劣 判 定 資 料	症 状 数	検 査 数	総合判定	優 劣
1. M. E	36	翌日自覚症消失, 尿透明化	0	0	著 効	D>M
2. Y. M	21	3日目も頻尿, 尿所見改善なし	3	4	やや有効	M>D
3. M. F	57	翌日自覚症(-), 尿透明化	0	0	著 効	D>M
4. I. M	42	翌日自覚症(-), 尿所見あり	0	0	著 効	M>D
5. K. F	53	2日で全症状(-)	0	0	著 効	D>M
6. N. Y	23	3日で全症状(-)	0	0	著 効	D>M
7. H. M	30	5日目残尿感あり, 細菌(+)	3	2	有 効	M>D
8. O. A	20	2日目自覚症(-), 尿所見改善	0	0	著 効	M>D
9. G. K	57	5日目残尿感軽度, 尿所見(-)	0	0	著 効	D>M
10. N. K	52	3日目自覚症状(-)	0	0	著 効	D>M
11. I. Y	38	3日目残尿感消失, 尿蛋白(-)	0	0	著 効	D>M
12. G. K	57	翌日頻尿排尿痛(-), 尿所見(-)	0	0	著 効	D>M
13. S. T	36	尿蛋白, 自覚症3日目消失	0	0	著 効	M>D
14. A. Y	31	4日目自覚症(-), 尿混濁, 細菌(±)	0	0	著 効	M>D
15. K. T	43	4日目尿所見(-), 5日目排尿痛(-)	3	0	有 効	D>M
16. G. M	65	6日目頻尿, 残尿感(+), 尿混濁(±)	3	2	有 効	M>D
17. H. M	28	翌日症状軽快するも4日目再燃	6	2	やや有効	M>D
18. K. M	63	3日で自覚症(-), 5日目尿所見(-)	0	0	著 効	M>D

Table 2. MITC 投与群

症 例	年 令	優 劣 判 定 資 料	症 状	検 査	総 合
1. T. R	34	2日目まで残尿感, 尿混濁あり	0	0	著 効
2. M. I	28	2日で自覚症(-), 3日で尿透明化	0	0	著 効
3. Y. T	45	2日目も自・他覚的所見あり	0	0	著 効
4. K. F	38	翌日自覚所見なし	0	0	著 効
5. T. M	30	3日目自覚症状ともにあり	3	2	有 効
6. S. H	31	5日目排尿痛, 残尿感あり, 細菌(+)	3	2	有 効
7. I. M	32	3日目自覚所見なし	0	0	著 効
8. K. T	57	翌日自覚症状消失	0	0	著 効
9. K. S	59	5日目自覚症なくも尿中膿球, 細菌(+)	0	2	有 効
10. H. A	23	4日目頻尿あり, 尿中膿球(+)	0	2	有 効
11. A. Y	28	4日目残尿感消失, 尿所見(-)	0	0	著 効
12. E. Y	25	3日目まで残尿感あり, 尿混濁持続す	0	2	有 効
13. H. S	42	翌日自覚症消失	0	0	著 効
14. S. H	35	尿所見翌日(-), 排尿痛3日で(-)	0	0	著 効
15. A. T	45	尿蛋白, 自覚症2日で消失するも再発	6	2	やや有効
16. N. S	23	自覚症翌日なし, 3日目尿混濁(-)	0	0	著 効
17. K. K	33	翌日尿所見, 自覚症(-)	0	0	著 効
18. M. K	41	自覚症2日で消失, 4日目膿球(-)	0	0	著 効

Table 3. 膀胱炎治療判定基準による DOTC,

MITC の成績

	著 効	有 効	やや有効	無 効
DOTC	13	3	2	0
MITC	12	5	1	0

Table 4. Table 3 から得た 2×2 分割表

	有 効	無 効	計
DOTC	16	2	18
MITC	17	1	18
計	33	3	36

Table 5. DOTC, MITC の1濃度ディスク法の判定表

阻止円直径 mm	~9	9~15	16~22	23~
普通判定による MIC (mcg/ml)	~60	59~11	10~2.7	2.0~
判定	耐性 (-)	やや感受性 (+)	かなり感受性 (++)	きわめて感受性 (+++)

Table 6. 分離 *E. coli* の一濃度ディスク法による感受性テスト成績

	+++	++	+	-
DOTC	4	6	2	19
MITC	9	6	5	11

Table 7. 感受性テスト成績

	+++~++	+~-	計
DOTC	10	21	31
MITC	15	16	31

スク当りの DOTC および MITC の含有量は 200mcg (力価) であって、判定は普通判定 (1夜培養) を用いた (Table 5)。分離 *E. coli* は総数 41 株であったが、このうち 10 株については初期のグループで DOTC, MITC の感受性テストがおこなわれていなかったため、残り 31 株についての成績を述べる。

DOTC, MITC の分離 *E. coli* に対する感受性の

成績は Table 6 に示すとおりであるが、ディスクの成績(+)は MIC で 10~60 mcg/ml に当り、理論的に抗菌効果を認めがたいので、(++)(++)の値を示すものを有効、それ以下を無効とすると Table 7 のごとく、今回観察した 31 株については MITC がややすぐれた成績が得られたが、推計学的検定の結果、2 群間には有意差はみられなかった。

副作用

自覚症状を主体とする副作用としては、DOTC 投与 18 例中、2 日目より胃部膨満感を訴えた者 1 例、悪心・頭痛を 2 日目と 5 日目より訴えた者各 1 例の計 3 例あり、MITC 投与 18 例中では、2 日目より浮遊感を訴えた者 1 例、胃部不快感を訴えた者 2 例あり、

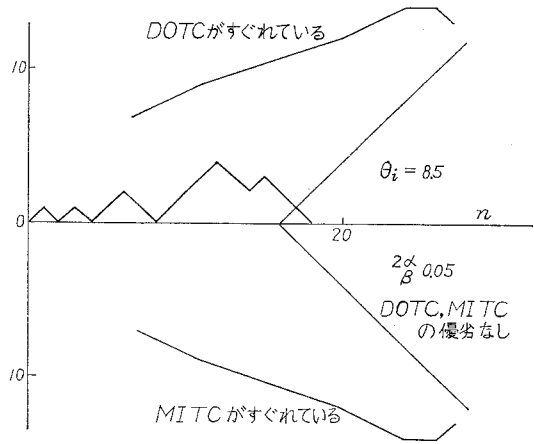


Fig. 2

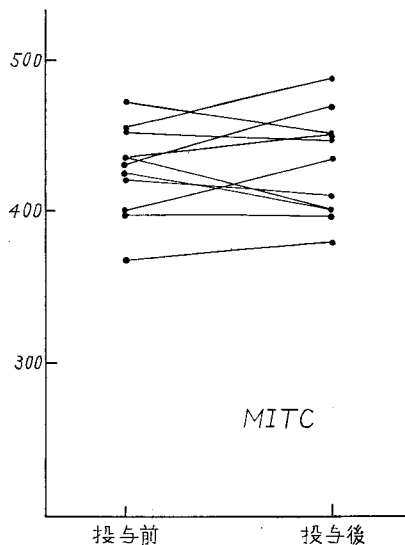
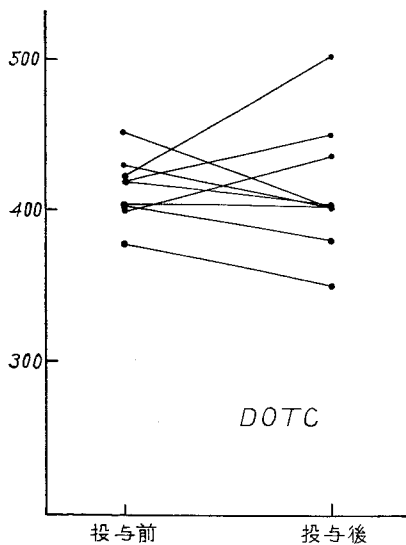


Fig. 3. 投与前後の RBC の変動

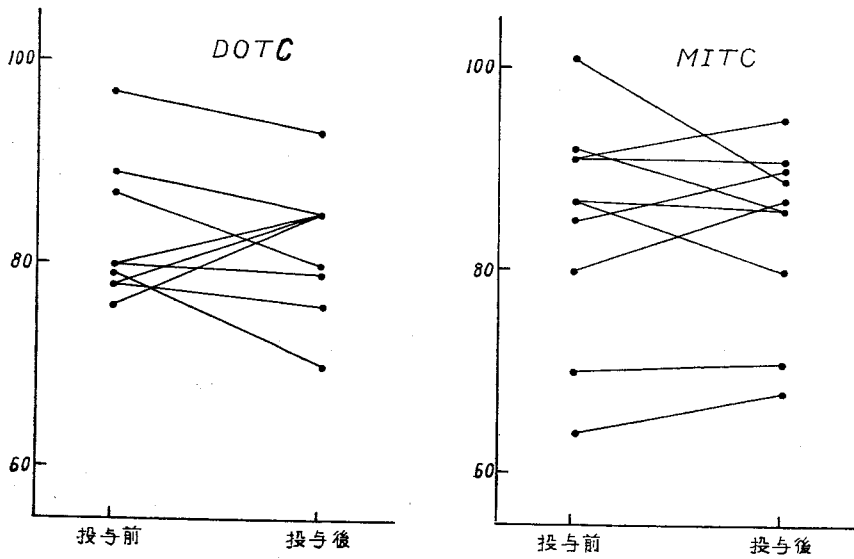


Fig. 4. 投与前後の Hb の変動

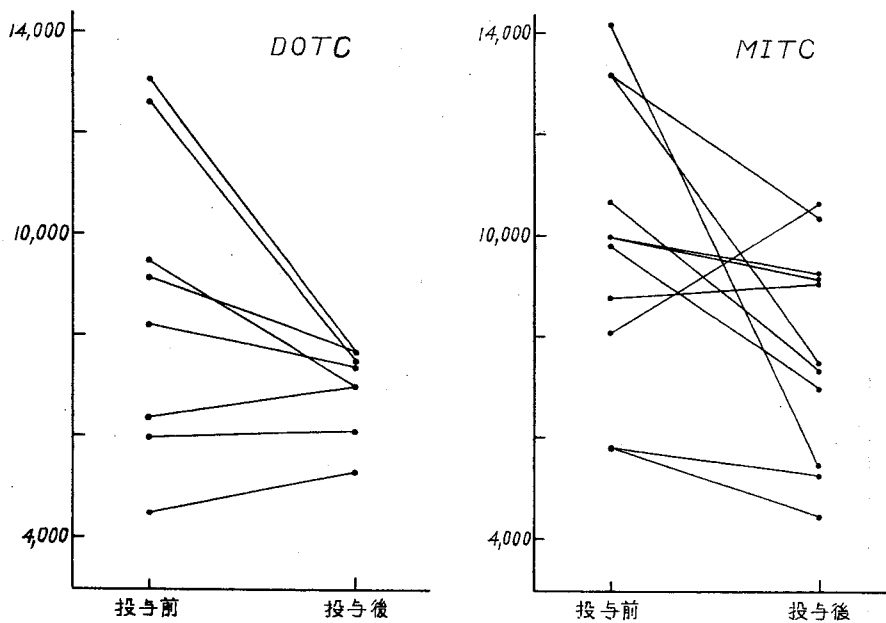


Fig. 5. 投与前後の WBC の変動

計 3 例が副作用を訴えた。

諸検査成績

1. 血液に及ぼす変化

DOTC, MITC 投与前後の赤血球, 白血球, 色素の変動は Fig. 3, 4, 5 に示すごとくである。炎症疾患であるので, 投与前には白血球増加が認められ, 疾患の治癒によって白血球数の正常化が認められる。赤血球数, 色素量には変動はみられなかった。

2. 肝に及ぼす影響

肝機能の変動をみるため, GOT, GPT, ALP の各酵素について DOTC, MITC 投与前後の測定値を Fig. 6, 7, 8 に示した。これらの酵素に対する影響もほとんどみられなかった。

3. 腎に及ぼす影響

腎に及ぼす影響の目安としての BUN は, DOTC, MITC とも投与前後に変化はなかった (Fig. 9)。

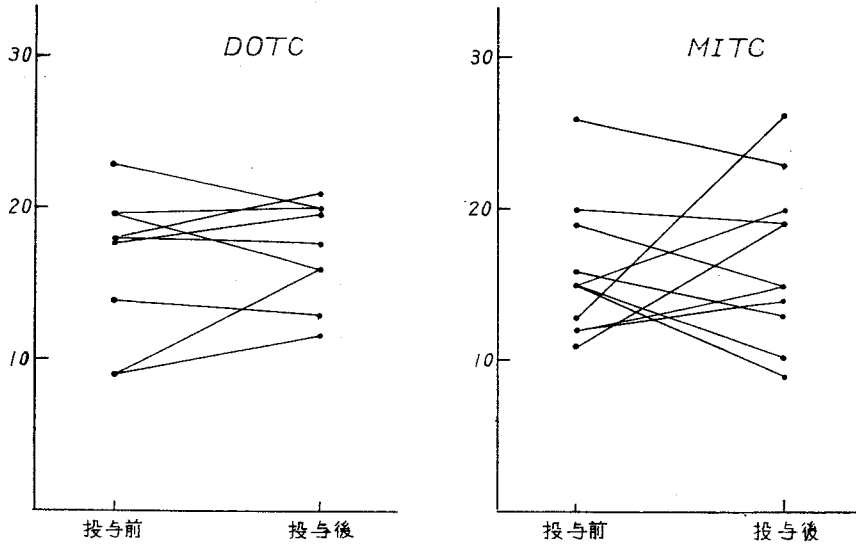


Fig. 6. 投与前後の GOT の変動

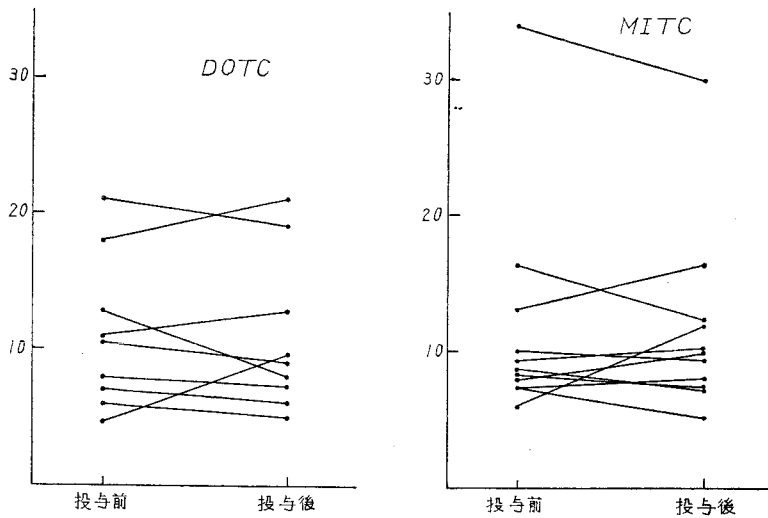


Fig. 7. 投与前後の GPT の変動

考 察

TC系抗生剤であるDOTCもMITCもともに耐性ブドウ球菌に対しては、従来のTC剤に比しすぐれた抗菌力を示すことが特徴の一つとされている。しかしながら、尿路感染症の主体をなすものは*E. coli*を中心とするグラム陰性桿菌であり、今回DOTCとMITCを用いての比較実験は、*E. coli*感染による単純性急性膀胱炎を対象としておこなった興味あるものと考えらる。

従来より2つの薬剤の優劣を判定するには、その有

効率をもってなされているが、個々の症例は必ずしも同一のback groundをもっているわけではなく、判定基準の定め方によって有効率が変動する欠点を持っている。したがって今回の比較検討に当って、まず第一に逐次検定法を採用し対象をなるべく単純化して、いったん作ったペアをくずさないで、ペアの一方がfollow upからはずれた場合にはこれを捨てることにした。比較に当っては臨床的および検査成績上で、より早く治癒の成績の得られたものをすぐれているとしてとり上げた。しかしこの方法でもいづれかに主観がかたよっているとプロットが不正確になるため、いろいろな角度からみたプロットを作成し、最終的にFig.

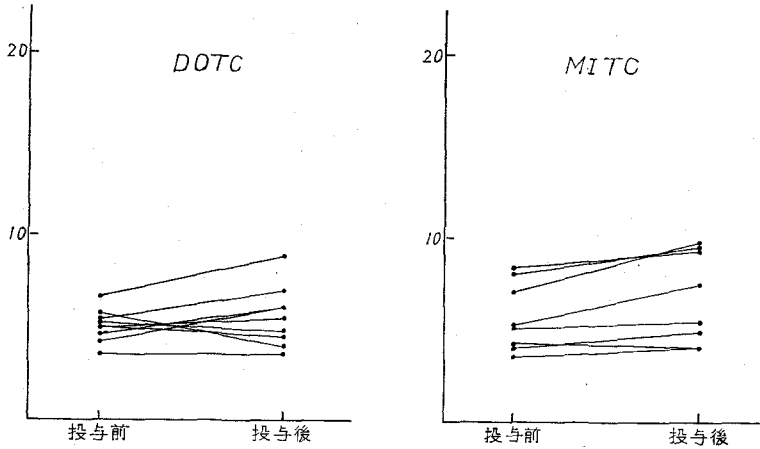


Fig. 8. 投与前後のアルカリフォスファターゼの変動

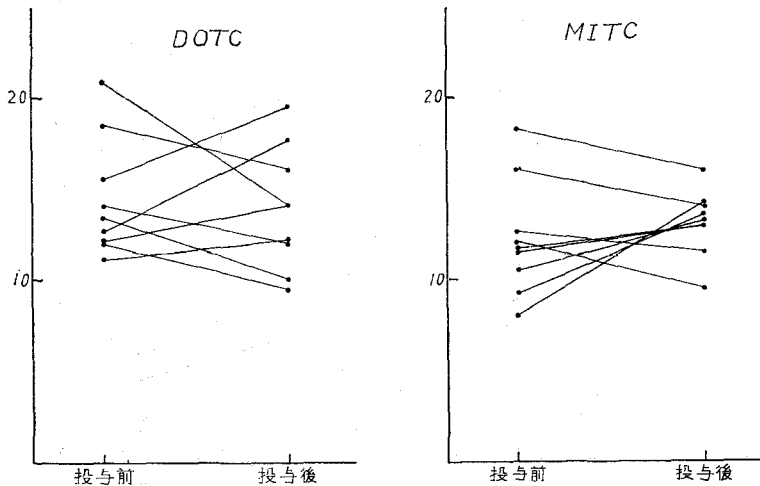


Fig. 9. 投与前後のBUNの変動

1 に示すものとなった。もっとも試作したいずれのプロットも結果として DOTC, MITC については優劣なしという成績であった。また従来からのやり方に従った有効率からみると、DOTC の有効率 89%, MITC の有効率 94% であるが、推計学的処理をおこなった結果では、0.05%の有意水準で有意差なしと判定された。

以上2種類の比較をおこなった結果、DOTC と

Table 8. 臨床治験データによる大腸菌性急性膀胱炎に対する MITC の成績

	有効	無効	計
水野ら ¹⁴⁾	12	0	12
石神ら ¹⁵⁾	8	1	9
	20 (95%)	1	21

Table 9. 臨床治験データによる大腸菌性急性膀胱炎に対する DOTC の成績

	(++)	(+)	(-)	計
西村ら ⁵⁾	7	2	1	10
生亀ら ⁶⁾	9	2	0	11
石神ら ⁷⁾	2	0	1	3
重松ら ⁸⁾	5	4	0	9
岡元ら ⁹⁾	3	1	1	5
	26	9	3	38
	35 (93%)			

MITC の臨床的效果に有意差なしと決定された。

いっぽう文献的に DOTC と MITC の *E. coli* による急性膀胱炎の治験データ^{5~9,14,15)} を集積すると、Table 8, 9 のごとくとなり、おのおのの有効率は

DOTC 93%, MITC 95% と百分率的にみてわれわれの成績を裏づける結果が得られた。

われわれの対象より分離した *E. coli* の感受性分布は、Table 6 にみられるように MITC では DOTC に比し耐性株が少なく、感受性テストのみから判断すると、MITC のほうが DOTC より感受性菌の頻度がやや大である傾向がみられた。従来報告されている中沢ら、北本ら、石神ら、水野らの尿分離菌についての MIC 分布の成績によっても、MITC では DOTC、TC に比し完全耐性菌が少ないことがみられており、著者の成績と類似している。しかし臨床的に尿路感染症に DOTC と MITC を使用した成績では、前述したごとく両者に差はみられなかった。

このことは DOTC と MITC の臓器内分布、尿中排泄との差にあるように思われる。北本¹⁰⁾によれば、DOTC の臓器内濃度は、家兎で腎、肝、肺、脾、マウスで腎、子宮、肺、肝、心、筋、ラットで肝、腎、肺、脾、心の順に高く、血中濃度を越える濃度値が得られている。いっぽう MITC では中沢ら¹²⁾によればラットで肺、腎、肝、血清、北本ら¹³⁾によればマウスで肝、脾、肺、腎の順に臓器内濃度が高いとされており、DOTC のほうが、MITC より腎への移行がよようである。尿中排泄については、24時間値で MITC では 5.71%¹⁷⁾ (水野ら¹⁴⁾によれば 9.6~3.9%) と低率であるのに比し、DOTC は、真下ら¹¹⁾15%、北本ら¹⁰⁾10~15%、西村ら⁵⁾24%、石神ら⁷⁾23~42% との報告があり、DOTC のほうが尿中排泄は MITC に比し良好である。

尿路感染症の治療にあたっては、血中濃度も重要であるが、尿中排泄の濃度が高いものが有利であるとされており¹⁶⁾、このことが TC 系は感受性テストで耐性菌が多くみられるにもかかわらず、尿路感染症に用いたたび有効である結果が示される理由とされているが、今回の DOTC と MITC の比較実験でも、感受性テストで耐性とされた例でも、DOTC、MITC とも数例に臨床的有効例がみられている。

以上のごとく DOTC は MITC に比し尿路感染症の治療剤として腎への移行度、尿中排泄量の点ですぐれており、感受性テストの成績をカバーして両者に臨床的效果に優劣を生じなかったものと思われる。

副作用は、MITC 18 例中 3 例に胃部不快感および浮遊感があり、DOTC では 18 例中 3 例に胃部膨満感、悪心、頭痛を訴えるものがあつた。

投与前後の諸検査成績では、おおむね変動を認めなかった。

ま と め

1. DOTC、MITC を大腸菌による急性単純性膀胱炎に使用し、double blind 法により逐次検定法を用いてその優劣の有無を検討した結果、両者に差異を認めなかった。

2. MITC は DOTC に比し、*E. coli* に対する感受性テスト上、よりよい成績を示すが、このことは臨床成績に影響を与えないようであった。

3. 1日 200 mg 投与による副作用として、DOTC では 18 例中 3 例に悪心、頭痛、胃部膨満感があり、MITC では 18 例中 3 例に胃部不快感、悪心、めまいが訴えられた。

4. DOTC、MITC とも投与前後における GOT、GPT、アルカリ・フォスファターゼ、赤血球数、白血球数、血色素量の変動は軽微であった。

文 献

- 1) 八竹 直・ほか：泌尿紀要，**16**：709，1970。
- 2) P. アーミティジ：医学における逐次実験法，東京大学出版会，1971。
- 3) 岸根卓郎：統計学，p.377. 養賢堂，1968。
- 4) 金沢 裕・ほか：Chemotherapy **17**：133，1969。
- 5) 西村洋司・ほか： // //：353， //
- 6) 生亀芳雄・ほか： // //：362， //
- 7) 石神襄次・ほか： // //：365， //
- 8) 重松 俊・ほか： // //：370， //
- 9) 岡元健一郎・ほか： // //：376， //
- 10) 北本 治・ほか： // //：167， //
- 11) 真下啓明・ほか： // //：149， //
- 12) 中沢昭三・ほか： Jap. J. Antibiotics, **22**：411，1969。
- 13) 北本 治・ほか： // //：435，1969。
- 14) 水野重光・ほか： // //：473，1969。
- 15) 石神襄次・ほか： // //：501，1969。
- 16) 西村洋司・ほか：日泌尿会誌，**59**：520，1968。
- 17) Minocycline：臨床研究参考資料，日本レダリー K. K.，1971。