

SF-733 (VISTAMYCIN) と KANAMYCIN との
尿路感染症に対する臨床効果の比較

——二重盲検法による検討——

東北大学医学部泌尿器科学教室

宍戸仙太郎*

CLINICAL EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECT
OF VISTAMYCIN AND KANAMYCIN
ON THE VARIOUS URINARY TRACT INFECTIONS

— ANALYSIS BY DOUBLE BLIND METHOD —

Sentaro SHISHITO

*From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan**(Director: Prof. S. Shishito, M. D.)*

To clarify the therapeutic effect of vistamycin as the first-choice antibiotic for the urinary tract infection, 104 cases were examined under the schedule of double blind method. Kanamycin was used as the active placebo in this examination.

As the results, vistamycin showed nearly the equivalent therapeutic effect for the clinical urinary tract infections and rather few incidence of side-effect compared with kanamycin.

Satisfactory effect was found in 57 % (VSM) and 50 % (KM) of the case, while the side-effect was seen in 7 % (VSM) and 16 % (KM) of the cases. The main side-effect was eruption in the VSM group, and either decrease of PSP value or elevation of serum GOT and GPT in the KM group. But hearing disturbance could not be found in both groups.

With the results obtained, VSM was evaluated as a valuable drug for the therapy of the urinary tract infection.

は じ め に

SF-733 (vistamycin, VSM と略記) は aminoglycoside 系の抗生物質の代表である kanamycin (KM と略記) と同じグループに属する抗生物質で、諸種の G(−) または G(+) 細菌の発育を阻止する作用がある。その抗菌力は KM と交叉耐性を示し、耐性上昇の pattern も KM に類似するとされている。

VSM の筋注後の最高濃度は血中で30分後に認められるが、肝、脾にはきわめて低濃度であ

り、尿中にはほとんど代謝されることなく、ほぼ100%回収される。一般薬理試験上、とくに特異な作用は認められておらず、急性毒性はマウスの LD₅₀ で 224.5(静注)~2050.2(腹腔内) mg(力価)/kg(体重)であり、亜急性毒性試験上臓器の機能および実質障害は見いだされていない。

かかる VSM の尿路感染症に対する治療効果に関しては、すでに新島らが kanendomycin (KDM) との比較試験の結果を発表しているが、KM との比較試験の報告はいまだ見られない。そこでわれわれは厳密な二重盲検法により各種

* 教授

尿路感染症に対する第一選択剤としての VSM の価値を知ろうとして、KM を active placebo として客観的に検討したので、その結果について報告する。

二重盲検法の内容

Table 1 に示すような13機関の泌尿器科外来または

Table 1 検討協力機関と責任者

Controller 東北大学医学部 矢戸仙太郎教授
善意の立会人 仙台社会保険病院 渋谷三郎院長

機関番号	機 関 名	責 任 者
1	秋田大学医学部 泌尿器科	加藤 哲郎
2	雄勝中央病院 泌尿器科	加藤 弘彰
3	八戸市民病院 泌尿器科	加藤 義朋
4	長井市立病院 泌尿器科	松下 鈺三郎
5	古川市民病院 泌尿器科	三浦 忠雄
6	東北労災病院 泌尿器科	中野 修道
7	仙台社会保険病院泌尿器科	加藤 正和
8	仙台鉄道病院 泌尿器科	新田 貴一
9	東北大学医学部 泌尿器科	今林 健一
10	大原綜合病院 泌尿器科	齊藤 武志
11	寿泉堂綜合病院 泌尿器科	鈴木 富夫
12	福島労災病院 泌尿器科	千葉 隆一
13	いわき共立病院 泌尿器科	竹内 睦男

(統計学的処理 明治製菓(株)学術部)

入院患者のうち臨床的に化学療法を必要と認めた尿路感染症例10例ずつ、計 130 例を受診順、かつ無作為の対象とした。ただし小児、妊婦および重症腎不全例は除外した。

薬剤割付け表 (key-code) は乱数表により作成し、これを厳重密封のうえすべての検討作業が終了し効果判定が決定された後まで controller のもとに保管した。またこのものの開封は善意の第三者立会いのもとにおこない、そのご直ちに computer による統計処理作業をおこなった。

VSM および KM はともに薬剤番号のみをしるした全く同一外観のバイアルびんに各 500 mg (力価) を入れ、投与時にはそれぞれを 3 ml の生食水に溶解して、12時間ごと(朝晩) 1日2回、連続7日間(計7g) 筋注投与した。本剤投与中は他の抗菌剤は投与せず、その他の併用薬剤もできるだけ制限した。

各機関における臨床検討の内容は Table 2 に示すような内容をもった臨床試験成績表に書き込むことにより統一した。とくに Table 2 の第5項より第8項にわたる内容については薬剤の投与開始の前日、投与終了後第3日、および同第10日の3回について検索記載した。なお投与中に重篤な副作用のあったものや、検討終了後になって検討直前まで他医により抗生物質が投与されていたことがわかったような例は脱落例として取り扱った。

Table 2. 臨床試験成績表の内容 (総計 353項目)*

1. 対 象	氏名, 年令, 性, 体重, 血液型, 薬剤番号, 尿路感染に関する診断名, 基礎疾患の診断名
2. 既往 歴	外傷・手術, 神経疾患, 内科疾患, 尿路感染, 抗菌剤投与の有無とその内容, 常用薬剤
3. 現 病 歴 (尿路通過障害の有無について区別)	発病年月日, 経過と治療, 尿路感染の経過, 抗菌剤投与の有無とその内容(薬品名, 投与量, 効果)
4. 排尿 状態 (カテーテルの有無により区別)	平均1日尿量, 排尿回数, 排尿障害の有無, 残尿量, カテーテル設置の時期と期間, カテーテル交換の状態
5. 尿 所 見	1日尿量, 採取方法(院内感染の可能性の有無), 比重, 混濁, pH, 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 赤血球, 膿球, 上皮, 円柱, 塩析出, 主たる菌および従たる菌の種類と菌数, 主たる菌および従たる菌のディスク感受性
6. 腎 機 能	PSP 試験 (15分, 120分および総排出量), 血清生化学 (ウレア N, Na, K, Cl), 血圧
7. 肝 機 能	黄疸指数, ZTT, TTT, 血清 GOT および GPT
8. 血液所見	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値, 血清蛋白分画 (Alb, α_1 -G, α_2 -G, β -G, γ -G, A/G), 白血球分画 (B. E. N. L. M.), 総血漿蛋白量
9. 一般 状態	呼吸・脈拍数, 体温, 尿量, 尿比重, 併用薬剤の種類と投与量
10. 副 作 用	アナフィラキシー様反応, 発疹, 発熱, 好酸球増多, 腎障害, 肝障害, 聴力障害, アレルギ-反応既往の有無, 注射部疼痛または硬結, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛, 胸やけ, 口渇, 下痢, 便秘, 第8脳神経以外の神経障害
《判 定》	著効, 有効, やや有効, 無効, 不明(脱落の理由)

* いくつかの項目は経時的に観察記録してある

Table 3. 総合効果判定の基準

1. 著 効 (卅)	尿中細菌陰性化, 尿沈渣正常化, 体温平熱化, 副作用なし
2. 有 効 (廿)	尿中細菌激減, 尿沈渣正常化, 体温平熱化, 副作用なし
3. やや有効 (+)	尿中細菌の減少, 尿沈渣の改善, 主訴の軽減, その他
4. 無 効 (-)	他自覚的に症状の不変であったもの
5. 不 明	成績の判定が不能または不完全な成績のため判定不明なもの
脱 落 例:	薬剤投与中の重篤な副作用により投与を中止せざるをえなかったもの, または投与直前までの条件が検討成績に重要な影響を与えると認められたもの, など.
非 検 討 例:	各機関で限られた期日内に検討しえなかった例.

Table 4. 対象とした症例母集団の吟味 (その 1)

項 目		例 数		検 定 量									
		VSM	KM	DF	χ^2	P							
症 例	性 男 女 計 15~30 31~50 51~70 70以上 計	24	29	1	1.909	NS							
		30	21										
		54	50										
		10	14										
		22	18										
		17	14										
		5	4	3	1.316	NS							
		54	50										
診 断	感 染 症 (1) 急性 腎 孟 炎 膀 胱 炎 腎孟・膀胱炎 慢性 腎 孟 炎 膀 胱 炎 腎孟・膀胱炎 そ の 他 計	18	16	6	7.267	NS							
		3	3										
		10	12										
		7	2										
		14	10										
		2	4										
	0	3	2				4.109	NS					
	54	50											
	感 染 症 (2) 急性 性 慢性 性 そ の 他 計	31							31				
		23							16				
		0							3				
		54							50				
条 件		基 礎 疾 患 (1) 尿 路 結 石 前立腺肥大症・癌 膀 胱 癌 神経因性膀胱 そ の 他 (A) 計	4	6	4	4.067	NS						
			7	6									
	6		3										
	5		10										
	1		0										
	23		25										
	基 礎 疾 患 (2) あ り あ な し 計	23	25	1				0.573	NS				
		25	25										
		54	50										
		カテーテル留置 あ り あ な し 計	17							17	1	0.075	NS
			37							33			
			54							50			

DF: 自由度 P: 有意差 NS: 有意差なし

一方、各機関で分離検討した尿中細菌は、その一部を HI 寒天培地上に接種したのち24時間培養し、これを明治製菓中央研究所に郵送して各種の抗菌物質に対する MIC を検定した。この場合対照株として用いたのは日本化学療法学会法標準株である *E. coli* NIHJ および *Staph. aureus* ATCC 6538P であり、ともに数回の標準検定でその感受性の均一性を確認してある。

臨床効果の総合判定は Table 3 のごとき5段階とした。この判定は各機関の検討責任者がおこない、臨床試験成績表に記入したうえで臨床検討作業が終了したことにした。なお各機関における検討期間は1971年8月中旬より同年11月中旬までの約3カ月間である。

臨床成績

I. 対象とした症例の検討 (Table 4, 5)

予定対象130例中検討をおこないえた症例は計106例(81.5%)であったが、そのうち脱落例が2例(1.9%)あったので、臨床統計処理の対象にしえたもの

は VSM 投与例54例、KM 投与例50例、計104例(80.0%)であった。脱落例のうちの1例は本検討開始直前まで他医により別種の抗生物質を投与されていたものであり、他の1例は VSM 投与直後より全身性の薬疹の発生を示し、そのため投与を中止した例である。

計104例の中における VSM 投与群と KM 投与群について各種の母集団としての比較検定をおこなったが、Table 4, 5 に示すもの以外の項目、例えば体重、既往歴、本試験より以前の抗生物質の使用状況、平均一日尿量、平均一日排尿回数、排尿障害の既往、採尿方法、各種尿所見、尿中細菌、尿中細菌の薬剤に対するディスク感受性(12種)、PSP 検査成績、血清電解質、血清ウレアN、最高または最低血圧、黄疸指数、ZTT、TTT、血清 GOT または GPT、血清蛋白分画、血液像、血球数、併用薬剤の有無、アレルギー反応の既往、等についても Fisher 法による計算等をおこない、主として χ^2 検定による統計学的処理をした結果、有意差のないことが確認された (Table 6)。

Table 5. 対象とした症例母集団の吟味 (その2)

項 目			例 数		検 定 量		
			VSM	KM	DF	χ^2	P
尿 所 見	膿 尿	あ り	52	44	1	1.484	NS
		な し	2	6			
		計	54	50			
	尿 中 細 菌 (1)	混 合	20	11	2	2.833	NS
		単 純	25	28			
		な し	9	11			
	尿 中 細 菌 (2)	計	54	50	1	0.475	NS
		あ り	45	39			
		な し	9	11			
	尿 中 細 菌 (延数)(3)	計	54	50	6	2.253	NS
		<i>E. coli</i>	24	19			
		<i>Proteus</i>	12	8			
		<i>Pseudomonas</i>	7	8			
		<i>Staphylococcus</i>	9	7			
		その他 G (-)	3	1			
		その他 G (+)	1	2			
		そ の 他	7	8			
		計	63	53			
完全追跡例 脱落例 非検討例 計 (予定検討例) 総 計		54	50				
		2	0				
		9	15				
		65	65				
		130					

VSM: Vistamycin 投与例 KM: Kanamycin 投与例 DF: 自由度 P: 有意差 NS: 有意差なし

Table 6. 対象とした症例母集団の吟味 (その3)

	DF	χ^2	P		DF	χ^2	P
体 重			NS	尿 塩 類	3	6.039	NS
診 断 名	8	2.221	"	尿 中 細 菌 の 有 無	2	1.284	"
合 併 症 の 有 無	1	0.728	"	" 分 布	8	6.437	"
既 往 歴	1	2.326	"	尿中細菌の薬剤感受性			
現 病 歴	3	1.909	"	SM	4	1.804	"
抗 菌 剤 投 与 の 有 無	2	0.241	"	KM	4	5.588	"
平 均 一 日 尿 量			"	KdM	4	1.751	"
平 均 一 日 排 尿 回 数	7	6.190	"	TC	4	1.496	"
排 尿 障 害 の 既 往	2	3.545	"	CP	4	3.910	"
採 尿 方 法	1	2.604	"	NA	4	3.153	"
尿 比 重			"	COL	4	1.220	"
尿 混 濁	5	4.284	"	CER	4	0.986	"
尿 蛋 白	6	5.807	"	CEG	2	0.306	"
尿 pH	3	2.552	"	Pc-G	4	2.960	"
尿 ウロビリノーゲン	4	6.817	"	AB-Pc	4	3.160	"
尿 中 赤 血 球	7	2.601	"	GM	—	—	—
尿 中 膿 球	6	9.005	"	測 定 法 (ディスク)	1	0.176	NS
尿 円 柱	4	2.288	"	併 用 薬 剤 の 有 無	1	0.001	"
尿 上 皮 (大)	5	3.885	"	抗 菌 剤 の 併 用	2	0.062	"
" (小)	5	5.564	"	アレルギ ー の 既 往	2	2.198	"

Table 4 の中で、感染症のその他とは尿道狭窄、包茎、およびたんなる膀胱尿管逆流の各1例でいずれも KM 投与群であった。また基礎疾患 (1) のその他 (A) とは VSM 投与群の睾丸炎の1例である。この基礎疾患 (1) の細目のうち尿路結石で代表した項には腎、腎盂、尿管結石例のほか重複腎盂尿管例が VSM および KM 投与群にそれぞれ1例ずつ加わっている。同様に前立腺肥大症・癌の項には KM を投与した尿道狭窄の1例が、また神経因性膀胱の項には尿路結核が VSM および KM 投与群に各1例、糖尿病が同様に各1例、および腎不全による人工透析中の症例が VSM 投与群に2例含まれている。

カテーテルの種類は尿道カテーテル (膀胱瘻1例を含む) が VSM 群に10例、KM 群に13例、尿管カテーテルは VSM 群に7例、KM 群に2例、さらに腎瘻が KM 群に2例含まれている。

Table 5 に示した細菌のうちその他と表わしたものは *Citrobacter*, *Krebsiella*, *Rettingerella*, *Str. faecalis*, *Morganella*, *Aerobacter*, *Providencia A* などが少数例ずつ含まれている。

以上述べたごとく検討の直接対象とした VSM 投与群の54例と KM 投与群の50例との間には統計学的に差のないことが明らかにされた。

II. 臨床効果に関する吟味 (Table 7)

VSM または KM を用いた化学療法の尿路感染症に対する臨床的治療効果と、そのさいに見いだされた副作用と思われるものは Table 6 に示すとおりである。

前述の臨床効果判定基準に従った4段階の分類、および卅と卅のみを臨床的に見るべき治療効果のあったもの (有効) とそれ以外のもの (無効) とに分ける区分の両者とも VSM 投与群と KM 投与群の間に統計学的有意差は見られない。ただ百分率上からみると VSM 投与群のほうにやや有効例が多いという結果が得られた。

このような条件下での薬剤によると思われる副作用についてみると、その種類の分布は両者の間にやや差違があるように思われる。すなわち KM 投与群では PSP 低下、GOT・GPT の上昇、好酸球増多などが中心であるのに対し、VSM 投与群では発疹が中心になっているようである。この発疹を示した3例のうち1例は脱落例になったもので、他の2例はとくに薬剤投与を中止するまでには到らなかったが、明らかに本剤投与の影響と判断されたものである。このように統計学的にも両者の間には5%の有意水準で有意差が認められた。しかし全体からみた副作用の発現率には統計的に有意差が得られず、また予想された第8脳神経障害を含む各種の神経障害は全くみられなかった。

その他の予想された副症状についても Table 8 の

ごとくに検定したが、いずれも VSM と KM の間に有意差はみられなかった。

さらに化学療法開始前日 (A)，7 日間の化学療法

終了後第3日 (B)，および同第10日 (C) について Table 9, 10 のごとき項目についてその変動を検討し

たが、VSM と KM の間および経過日数の間に大部

Table 7. 臨床効果に関する吟味

			例 数 (%)		検 定 量		
			VSM	KM	DF	χ^2	P
効 果 判 定 (1)	有 効	{ 卅 卅	23 8	17 8	3	0.948	NS
	無 効	{ 十 一	14 9	14 11			
	計		54	50			
効 果 判 定 (2)	有 効		31 (57.4)	25 (50.0)	1	0.573	NS
	無 効		23 (42.6)	25 (50.0)			
	計		54	50			
副 作 用 (1)	PSP 低下			3	4	9.750	<0.05
	GOT・GPT上昇			2			
副 作 用 (2)	好酸球增多			2	1	1.971	NS
	発 疹			1			
	疼痛・硬結		*2+1				
	計		1				
			*3+1	8			
副 作 用 (2)	あ り		3+1 (7.3)	8 (16.0)	1	1.971	NS
	な し		51	42 (84.0)			
	計		*54+1	50			

* 全身性発疹のため投与を中止し、脱落例となったものを含む。

Table 8. 副作用に関する吟味 (不明例は除外してある)

		反 応				検 定 量					反 応				検 定 量			
		卅	+	±	—	DF	χ^2	P			卅	+	±	—	DF	χ^2	P	
アナフィラキシー 様反応	VSM	0	0	0	52	0			悪	心	VSM	0	2	1	50	2	1.924	NS
	KM	0	0	0	50						KM	0	0	1	49			
発 疹	VSM	0	2	0	51	1	1.924	NS	嘔	吐	VSM	0	0	0	51	1	2.955	〃
	KM	0	0	0	50						KM	0	0	1	49			
発 熱	VSM	0	0	0	51	1	1.338	〃	食 思 不 振	振	VSM	0	0	0	51	1	4.007	〃
	KM	1	0	0	48						KM	0	0	2	48			
好酸球増多	VSM	0	3	1	40	2	0.659	〃	腹	痛	VSM	0	0	0	52	1	2.003	〃
	KM	0	4	2	36						KM	0	0	1	49			
腎 障 害	VSM	0	0	5	45	2	1.960	〃	胸 や	け	VSM	0	0	0	52	1	3.075	〃
	KM	0	1	5	43						KM	0	0	2	48			
肝 障 害	VSM	0	0	4	49	2	5.888	〃	口	渴	VSM	0	1	0	51	2	2.955	〃
	KM	0	2	1	45						KM	0	0	1	49			
聴 力 障 害	VSM	0	0	0	52	0			下	痢	VSM	0	2	0	50	2	4.958	〃
	KM	0	0	0	49						KM	0	0	2	48			
注射部疼痛	VSM	0	2	3	46	2	2.402	NS	便	秘	VSM	0	1	0	51	1	1.924	〃
	KM	0	1	4	45						KM	0	0	0	50			
注射部硬結	VSM	0	0	0	51	1	2.955	〃	第8脳神経以外の 神経障害	害	VSM	0	0	0	52	0		
	KM	0	0	1	49						KM	0	0	0	50			

Table 9. 一般状態に対する吟味 (その1)

項 目	直 前 (A)		終了第3日 (B)		終了第10日 (C)		備 考 (信頼度)
	n	$\bar{x} \pm S.D.$	n	$\bar{x} \pm S.D.$	n	$\bar{x} \pm S.D.$	
PSP(15分値)							
VSM	39	22.7 $\pm$ 15.6	37	① 26.4 $\pm$ 12.2	7	27.7 $\pm$ 14.2	①KMに対して高い(95%)
K M	34	26.9 $\pm$ 13.0	26	② 19.8 $\pm$ 12.1	12	20.7 $\pm$ 13.1	②Aに対して低い(95%)
PSP(120分値)							
VSM	38	12.3 $\pm$ 16.1	35	14.9 $\pm$ 20.7	7	24.1 $\pm$ 26.5	
K M	34	20.0 $\pm$ 30.4	27	19.9 $\pm$ 27.9	12	17.7 $\pm$ 15.4	
PSP(Total)							
VSM	38	66.7 $\pm$ 20.8	36	68.1 $\pm$ 18.5	5	71.0 $\pm$ 6.6	①Aに対して低い(95%)
K M	33	72.9 $\pm$ 18.5	24	64.5 $\pm$ 19.7	12	① 56.1 $\pm$ 24.0	
ウレア N							
VSM	44	20.6 $\pm$ 26.5	43	17.3 $\pm$ 13.4	18	21.4 $\pm$ 30.0	
K M	37	15.4 $\pm$ 5.5	33	14.8 $\pm$ 5.6	18	15.8 $\pm$ 4.3	
血 清 Na							
VSM	44	138.9 $\pm$ 5.4	41	139.7 $\pm$ 4.5	17	138.5 $\pm$ 4.6	
K M	37	137.4 $\pm$ 6.2	33	139.2 $\pm$ 3.4	19	139.5 $\pm$ 4.2	
血 清 K							
VSM	44	4.4 $\pm$ 0.8	42	4.3 $\pm$ 0.6	17	4.1 $\pm$ 0.5	①Aに対し高い(95%)
K M	37	4.0 $\pm$ 0.5	33	① 4.4 $\pm$ 0.5	19	4.1 $\pm$ 0.5	
血 清 Cl							
VSM	43	103.8 $\pm$ 6.9	41	104.2 $\pm$ 3.9	17	104.1 $\pm$ 2.7	
K M	37	102.6 $\pm$ 6.1	33	102.8 $\pm$ 3.7	19	102.6 $\pm$ 4.2	
血圧(最高)							
VSM	38	125.7 $\pm$ 19.2	34	123.0 $\pm$ 14.7	14	119.9 $\pm$ 16.1	
K M	38	127.4 $\pm$ 20.7	29	125.9 $\pm$ 18.3	16	123.6 $\pm$ 16.1	
血圧(最低)							
VSM	38	76.6 $\pm$ 14.0	34	76.3 $\pm$ 10.2	14	79.0 $\pm$ 8.7	
K M	38	79.5 $\pm$ 13.0	29	77.7 $\pm$ 14.8	16	79.1 $\pm$ 13.3	
黄疸指数							
VSM	43	5.4 $\pm$ 1.8	42	① 4.2 $\pm$ 1.0	16	4.4 $\pm$ 1.5	①②Aに対して低い(95%)
K M	37	5.3 $\pm$ 1.3	31	② 4.1 $\pm$ 1.1	18	4.8 $\pm$ 1.8	
ZTT							
VSM	41	5.6 $\pm$ 3.3	37	5.7 $\pm$ 2.8	15	7.1 $\pm$ 2.4	
K M	33	6.6 $\pm$ 3.5	30	6.5 $\pm$ 3.9	17	7.6 $\pm$ 3.9	
TTT							
VSM	41	2.7 $\pm$ 2.5	40	3.4 $\pm$ 3.1	16	4.1 $\pm$ 4.6	
K M	33	3.3 $\pm$ 3.0	30	3.5 $\pm$ 3.3	17	2.8 $\pm$ 2.8	
血清GOT							
VSM	44	24.3 $\pm$ 17.2	43	21.3 $\pm$ 11.2	16	17.6 $\pm$ 9.3	
K M	38	20.1 $\pm$ 11.9	33	17.8 $\pm$ 9.6	18	21.6 $\pm$ 23.8	
血清GPT							
VSM	44	22.7 $\pm$ 20.7	43	19.4 $\pm$ 13.5	21	18.9 $\pm$ 8.5	
K M	38	18.5 $\pm$ 11.9	32	16.9 $\pm$ 12.3	19	17.4 $\pm$ 13.8	

Table 10. 一般状態に対する吟味 (その2)

項 目	直 前 (A)		終了第3日 (B)		終了第10日 (C)		備 考 (信頼度)
	n	$\bar{x} \pm S.D.$	n	$\bar{x} \pm S.D.$	n	$\bar{x} \pm S.D.$	
血清アルブミン							
VSM	38	56.5 $\pm$ 8.3	33	56.3 $\pm$ 7.6	11	54.2 $\pm$ 9.9	
K M	29	56.2 $\pm$ 6.9	26	55.4 $\pm$ 6.7	13	55.3 $\pm$ 5.4	
血清 α_1 -グロブリン							
VSM	38	5.2 $\pm$ 1.8	33	4.8 $\pm$ 1.6	11	4.7 $\pm$ 1.7	
K M	29	4.9 $\pm$ 1.5	26	4.9 $\pm$ 1.0	13	4.8 $\pm$ 1.2	
血清 α_2 -グロブリン							
VSM	38	12.2 $\pm$ 3.5	33	11.2 $\pm$ 2.8	11	① 9.8 $\pm$ 2.3	①Aに対し低い(95%)
K M	29	11.2 $\pm$ 2.8	26	10.9 $\pm$ 2.5	13	9.5 $\pm$ 2.1	
血清 β -グロブリン							
VSM	38	9.3 $\pm$ 1.8	33	9.5 $\pm$ 1.7	11	9.8 $\pm$ 2.5	
K M	29	8.9 $\pm$ 1.7	26	9.8 $\pm$ 1.9	13	9.8 $\pm$ 1.8	
血清 γ -グロブリン							
VSM	38	①15.9 $\pm$ 4.2	33	17.9 $\pm$ 4.0	11	21.3 $\pm$ 9.2	①KMに対し低い(95%)
K M	29	18.5 $\pm$ 4.2	26	18.3 $\pm$ 4.9	13	18.5 $\pm$ 6.4	

A/G 比	VSM	38	1.4 ± 0.5	34	1.3 ± 0.5	11	1.3 ± 0.4	
	K M	28	1.5 ± 0.9	24	1.3 ± 0.4	13	1.3 ± 0.2	
白血球(B)	VSM	24	0.17 ± 0.48	22	0.50 ± 0.96	10	0.70 ± 1.57	
	K M	23	0.61 ± 2.31	18	1.33 ± 3.07	15	0.54 ± 0.83	
白血球(E)	VSM	27	1.74 ± 2.51	26	2.08 ± 2.15	12	2.58 ± 3.18	①Aに対し高い(95%)
	K M	23	1.26 ± 1.74	19	① 4.00 ± 4.99	15	2.47 ± 2.53	
白血球(N)	VSM	31	62.9 ± 19.3	29	55.9 ± 14.7	12	②49.5 ± 10.8	①Aに対し低い(95%)
	K M	24	68.6 ± 16.2	19	① 56.2 ± 13.1	15	58.8 ± 14.7	② " (")
白血球(L)	VSM	31	27.8 ± 14.8	29	② 38.9 ± 14.9	12	②43.1 ± 10.5	①Aに対し高い(95%)
	K M	24	25.7 ± 15.1	19	① 34.6 ± 10.8	15	34.9 ± 12.2	② " (")
白血球(M)	VSM	31	4.03 ± 3.80	28	① 2.68 ± 1.72	12	4.08 ± 3.42	①KMに対し低い(95%)
	K M	23	4.00 ± 3.38	19	3.95 ± 2.07	15	3.67 ± 2.29	
赤血球(×10 ⁴)	VSM	45	399.1 ± 56.3	42	①392.1 ± 54.7	15	386.4 ± 53.1	①KMに対し低い(95%)
	K M	38	402.1 ± 48.9	33	415.2 ± 42.8	19	404.1 ± 52.5	
白血球(総数×10 ³)	VSM	45	10.1 ± 5.4	42	① 6.9 ± 2.5	15	8.1 ± 4.2	①Aに対し低い(95%)
	K M	38	9.4 ± 4.2	33	② 7.3 ± 2.4	19	8.2 ± 3.8	② " (")
ヘモグロビン値	VSM	31	12.7 ± 1.9	30	12.5 ± 2.1	11	12.9 ± 1.3	
	K M	24	12.8 ± 1.5	21	13.6 ± 1.9	12	12.8 ± 2.3	
ヘマトクリット値	VSM	48	39.1 ± 6.3	42	37.7 ± 6.2	15	38.1 ± 3.6	
	K M	38	37.9 ± 4.5	32	39.8 ± 5.2	19	38.1 ± 6.6	

分の例で差がみられなかった。

ただ PSP 排泄値について KM 投与群にやや低下の傾向がみられ、血清 K 値は同群でやや増加の傾向が、また好酸球も同群で増加する傾向がみられた。さらに VSM または KM の両群とも中性白血球の減少、リンパ球の増加、および白血球総数の減少傾向が認められた。

臨床効果と各種因子との相関

I. 臨床効果と急性例または慢性例との相関

4段階に分けて判定した総合的な臨床効果を急性例または慢性例の別にみると、Table 11-2) および 3) のごとく、VSM または KM のいずれの場合でも明らかに急性例に有効であることがわかる。この関係は統計的にも有意の差を示すが、Table 11-1) に示すように VSM 群と KM 群の間には有意の差がみられなかった。

Table 11. 臨床効果と急性例・慢性例との相関

1) 有効例(卅, 卅)との相関

	VSM	KM	検 定 量		
			DF	χ^2	P
急性例	24	22			
慢性例	7	2			
その他	0	1			
計	31	25	2	3.259	NS

2) VSM の臨床効果との相関 (54例)

	急性例	慢性例	検 定 量		
			DF	χ^2	P
著 効(卅)	20	3			
有 効(卅)	4	4			
やや有効(+)	5	9			
無 効(-)	2	7			
計	31	23	3	15.644	<0.01

3) KM の臨床効果との相関* (50例)

	急性例	慢性例	検 定 量		
			DF	χ^2	P
著 効(卅)	16	1			
有 効(卅)	6	1			
やや有効(+)	6	7			
無 効(-)	3	7			
計	31	16	6	17.235	<0.01

* その他3例を含む

II. 臨床効果と膿尿の有無との相関

同様な手法で膿尿の状態と臨床効果との関係をみたのが Table 12 である。しかしこの場合は膿尿の程度と臨床効果、およびこの点に関する VSM と KM の効果との間にはいずれも統計学上有意の差は認められなかった。

Table 12. 臨床効果と膿尿の有無との相関

1) 有効例(卅, 卅)との相関

	VSM	KM	検 定 量		
			DF	χ^2	P
膿 尿(卅)	18	12			
" (+)	13	11			
" (-)	0	2			
計	31	25	2	2.755	NS

2) VSM の臨床効果との相関 (54例)

	膿尿の程度			検 定 量		
	卅	+	-	DF	χ^2	P
著 効(卅)	13	10				
有 効(卅)	5	3				
やや有効(+)	11	2	1			
無 効(-)	7	1	1			
計	36	16	2	6	7.579	NS

3) KM の臨床効果との相関 (50例)

	膿尿の程度			検 定 量		
	卅	+	-	DF	χ^2	P
著 効(卅)	10	6	1			
有 効(卅)	2	5	1			
やや有効(+)	8	4	2			
無 効(-)	8	1	2			
計	28	16	6	6	7.132	NS

Table 13. 臨床効果と下熱効果との相関

1) 有効例(卅, 卅)との相関

	VSM	KM	検 定 量		
			DF	χ^2	P
下 熱	13	11			
下 熱 傾 向	6	2			
平 熱	12	12			
計	31	25	2	1.542	NS

2) VSM の臨床効果との相関 (54例)

	下 熱 効 果				検 定 量		
	下熱	下熱傾向	不変	平熱	DF	χ^2	P
著 効(卅)	11	5	0	7			
有 効(卅)	1	2	0	5			
やや有効(+)	2	4	2	6			
無 効(-)	0	0	5	4			
計	14	11	7	22	9	28.485	<0.01

3) KM の臨床効果との相関 (50例)

	下 熱 効 果				検 定 量		
	下熱	下熱傾向	不変	平熱	DF	χ^2	P
著 効(卅)	8	2	0	7			
有 効(卅)	3	0	0	5			
やや有効(+)	5	3	1	5			
無 効(-)	0	0	5	6			
計	16	5	6	23	9	23.233	<0.01

III. 臨床効果と下熱効果との相関

Table 13 に示すごとく, VSM または KM の各群とも下熱効果のあったものに有効例が多く, この関係は統計学的に有意の差を示すが, VSM と KM の効果の間には有意の差は認められなかった。

IV. 臨床効果と消炎効果との相関

尿中の膿球, 赤血球および上皮細胞を指標に各薬剤の消炎効果を判定し, このものと臨床的な総合効果と

Table 14. 臨床効果と消炎効果との相関

1) 有効例(卅, 卅)との相関

	VSM	KM	検 定 量		
			DF	χ^2	P
消炎効果(卅)	12	7			
" (卅)	14	14			
" (+)	0	0			
" (-)	5	4			
計	31	25	2	0.793	NS

2) VSM の臨床効果との相関 (54例)

	消 炎 効 果				検 定 量		
	卅	卅	+	-	DF	χ^2	P
著 効(卅)	10	9	0	4			
有 効(卅)	2	5	0	1			
やや有効(+)	5	1	1	7			
無 効(-)	0	0	0	9			
計	17	15	1	21	9	29.367	<0.01

3) KM の臨床効果との相関 (50例)

	消 炎 効 果				検 定 量		
	卅	卅	+	-	DF	χ^2	P
著 効(卅)	7	8	0	2			
有 効(卅)	0	6	0	2			
やや有効(+)	3	4	2	5			
無 効(-)	0	0	0	11			
計	10	18	2	20	9	34.703	<0.01

の相関をみたのが Table 14 である。VSM または KM の投与群のいずれにおいても消炎効果の明らかなものは臨床効果も高く、この関係は両者とも統計的に有意の差を示していたが、2種の薬剤の効果の間には有意の差は認められなかった。

V. 臨床効果とカテーテル留置の有無との相関

前述のごとくカテーテル留置症例は両群とも種々の基礎疾患とカテーテルの種類を含んでいるが、その全体のパターンは統計学上有意差を示さなかったもので、これらを各群ごとに一括してカテーテルの有無と臨床的な総合効果との関係を見たのが Table 15 である。この場合両群ともカテーテルのない症例に著効例が多く、かつこの関係は両者とも統計学的に有意の差を示したが、両薬剤の効果の間には有意の差は認められなかった。

Table 15. 臨床効果とカテーテル留置の有無との相関

1) 有効例 (冊, 冊) との相関

	VSM	KM	検 定 量		
			DF	χ^2	P
カテーテルあり	5	4			
" なし	12	13			
計	17	17	1	0.151	NS

2) VSM の臨床効果との相関 (54例)

	留置カテーテル		検 定 量		
	あ り	な し	DF	χ^2	P
著 効(冊)	2	21			
有 効(冊)	3	5			
やや有効(+)	7	7			
無 効(-)	5	4			
計	17	37	3	10.314	<0.05

3) KM の臨床効果との相関 (50例)

	留置カテーテル		検 定 量		
	あ り	な し	DF	χ^2	P
著 効(冊)	2	15			
有 効(冊)	2	6			
やや有効(+)	6	8			
無 効(-)	7	4			
計	17	33	3	8.829	<0.05

VI. 臨床効果と尿中細菌の種類との相関

Table 16 に示すごとく臨床的に有効な結果を得た症例においては VSM と KM の効果の間に統計的な有意差を認めえなかった。しかし Table 16-3) に示すように KM は *E. coli* を中心とした細菌群に統計

Table 16. 臨床効果と尿中細菌の種類との相関

1) 有効例 (冊, 冊) との相関

菌 種		VSM	KM	検 定 量		
				DF	χ^2	P
	<i>E. coli</i>	14	13			
	<i>Proteus</i>	1	1			
	<i>Pseudomonas</i>	2				
	<i>Staphylococcus</i>	2	2			
	そ の 他		1			
	混 合	6	2			
	無 菌	6	6			
	計	31	25	6	4.445	NS

2) VSM の臨床効果との相関 (54例)

		菌 種								検 定 量		
		<i>E. coli</i>	<i>Prot.</i>	<i>Pseu.</i>	<i>Staph.</i>	その他	混合	無菌	非検	DF	χ^2	P
著 効 (冊)		11	1	1	2		4	4				
有 効 (冊)		3		1			2	2				
や や 有 効 (+)		4	2	1	1	1	5					
無 効 (-)			2		1	1	3	2				
計		18	5	3	4	2	14	8		18	17.428	NS

3) KM の臨床効果との相関 (50例)

	菌 種								検 定 量		
	<i>E. coli</i>	<i>Prot.</i>	<i>Pseu.</i>	<i>Staph.</i>	その他	混合	無菌	非検	DF	χ^2	P
著 効 (卅)	10	1		1	1	1	3				
有 効 (廿)	3			1		1	3				
や や 有 効 (+)	1		4			6	3				
無 効 (-)		1		1	3	4	1	1			
計	14	2	4	3	4	12	10	1	21	42.879	<0.01

学的にも有意の差をもって効果を示すのに反して、VSM は傾向としては同様の結果を示すにもかかわらず、統計学的には有意の差を示さないという特異な結果を得た。

このことは別途に検定した各症例の尿中より分離した細菌の MIC 分布をみても理解される (Table 17). すなわち KM は *E. coli* および *Proteus* 属に対して比較的収斂した MIC 分布を示すが、VSM はこれときわめて類似のパターンを示しながらも *Pseudomonas* に対する抗菌力を全く示さなかったり、*Proteus* に対してもやや左遷し、かつ拡大した MIC 分布を示すなど、幾分異なる性質を推定させるような成績を示した。

考 按

VSM の生物学的性質はその形からみて KM に近似するであろうことは容易に推測されるが、臨床的な見地から尿路感染症に対する治療効果を検討した報告は数少ない^{1,2)}。そこで今回は VSM の薬効を客観的に判定するために二重盲検法による検討をおこなった。

がんらい化学療法剤の薬効判定をおこなうにさいしては、その対象の選択、薬剤の投与方法、結果の判定法など各種の条件設定が問題になるが、それとともに対象疾患の自然治癒率も重要な要素になってくる。文献的に急性膀胱炎の自然治癒率は約20~30%といわれているが^{3,4)}、その他の尿路感染症に関しては、この点に関する報告はまだ見当たらない。とくに“silent”と“治癒”の判定など多くの問題を残すこの領域の検討は今後の問題の1つとして取扱われるべきものと思われる。そこで今回はすでに多くの臨床研究がなされている KM を active placebo としてこの臨床効果を基準として VSM の薬効を検定しようと試みた。また薬剤の投与量、投与方法、投与期間などはすべて画一的にしてこの面での誤読を避け、さらに結果の判定に関しても厳密な基準を設けて統一化を計った。

薬効判定にさいしてつぎの問題となるのは対象の均一性である。とくに今回のように尿路感染症のほとんどすべての形を含む対象に第一選択剤として無計画的に薬剤を投与し、その結果を判定しようとする場合には、あらゆる検討の可能性に対する母集団の均一性の

Table 17. 尿中細菌 (4 種) の MIC の分布 ($\mu\text{g/ml}$)

1) VSM に対する MIC の分布

	>100	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.39	計
<i>E. coli</i>	2				11	8	4			25
<i>Proteus</i>	8		1	2	5	3		1		20
<i>Pseudomonas</i>	16									16
<i>Staphylococcus</i>	2	2	1	1				1		7

(DF=21, $\chi^2=76.089$, $P<0.01$)

2) KM に対する MIC の分布

	>100	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.39	計
<i>E. coli</i>	2				5	14	4			25
<i>Proteus</i>	6	1			2	9	1	1		20
<i>Pseudomonas</i>	10	3	2	1						16
<i>Staphylococcus</i>	2	1		3					1	7

(DF=24, $\chi^2=72.858$, $P<0.01$)

証明が必要である。そこでわれわれはこの点につきじゅうぶん留意すべく、総計 353 項目について観察をおこない、そのすべての組合わせについて可能な限り有意差の検定をおこない、前述のごとく対象とした症例の均一性を統計学的に証明した。

とくに尿路疾患に関しては尿路の基本的な状態を左右する器質的疾患の有無とともに、カテーテル留置の有無、尿流停滞の有無、尿量などが大きな影響因子になりうるのでこの点に関してはじゅうぶんに有意差のないことを確認した。

その結果、各種の臨床成績をもとにして判定した総合的な臨床効果は VSM の場合 54 例中 31 例 (57.4%) に、また KM の場合は 50 例中 25 例 (50.0%) に認められ、かつこの両者の間には統計学上有意の差は認められなかった。

一方、副作用についてみると 2 種の薬剤の間には統計学上有意の差がみられ、VSM 群では発疹例がその中心に、また KM 群では PSP 値の低下および GOT・GPT の上昇例がその中心となっていた。この両者の薬剤は aminoglycoside 系の物質で、当然聴神経障害の発生を予測したが、今回の症例の中にはこのものは認められなかった。また副作用発現の頻度は KM 群に比して VSM 群で明らかに低く、前者で 16%，後者で 7% であったが、VSM 投与による発疹出現例のうち 1 例はこの副作用出現のため投与を中止する必要が生じたものであった。一方、KM 投与による PSP 低下等の副作用はいずれも一過性であったが、われわれはすでに重篤な同種の副作用を経験しているので報告しており、この点については常に監視が必要であろうと思われる。しかし VSM は今回の結果からは KM に比してこの種の副作用発現は少ないように思われた。

さらにこれら薬剤投与によって生じたと思われる変化を詳細に追求すると、VSM および KM の両者ともにその投与後白血球数の減少と、同時に好酸球の増加、好中球の減少、リンパ球の増加という一連の傾向がみられた。これがある種の消炎効果の二次反応とみるべきか、反対に骨髓障害の反映像とみるべきかは不明である。この点は今後じゅうぶんに検討されるべきであろう。しかしこれらの変化はいずれも一過性でかつ軽度でありとくに今回の検討では治療を要するものはみられていない。

一方、総合的に判定された両薬剤の臨床効果と各種の対象がもつ臨床的な条件との間には常識的な相関関係のみられることが多かった。例えば両者とも急性感染でしかもカテーテルを留置していない例に有効例が

多く、また総合的な臨床効果はそれぞれの下熱効果や消炎効果とかなり明らかな相関を示していた。しかし興味ある点としてはこのような総合的臨床効果はその有効例のみについてみれば尿中細菌の種類に関係なく 2 種の薬剤間に有意差がみられないが、個々の薬剤に関し無効例まで含めて検討すると、KM の場合は *E. coli* の単独感染例に有効例が有意に多いのに比して、VSM の場合には菌種の差による効果の差は見かけ上 KM の場合と類似するにもかかわらず統計学には有意の差を示さなかった。この理由について現在直ちに解析することは困難であるが、印象としてこれら薬剤の消炎効果と、これらの尿中細菌に対する抗菌効果とは必ずしも平行しないのではないかと考えられた。

そこで、この関係について尿中細菌と膿球の関係を plot してみたところ Fig. 1 のような結果を得た。す

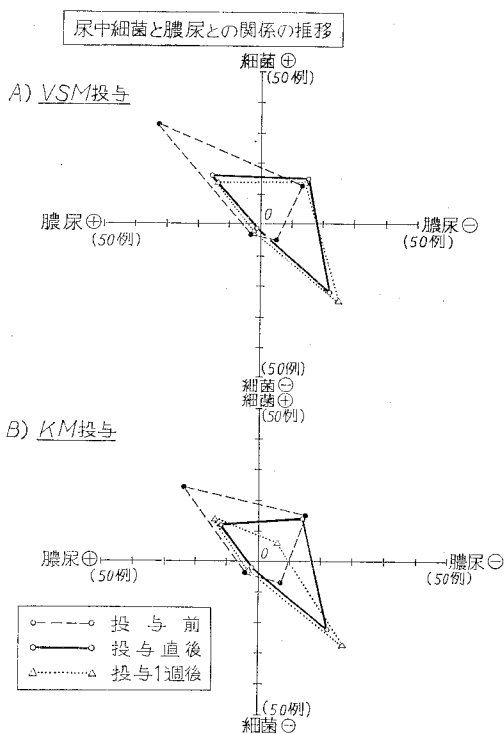


Fig. 1

なわち 2 種の薬剤とも抗菌作用と少なくとも同等以上の消炎作用のあること、および消炎効果と抗菌効果とは必ずしも一致しないことがわかった。このことは尿路感染症の治療判定の問題に関して aseptic inflammation の進行という点だけでなく bacterial symbiosis without inflammation の成立という点に関する興味をもたせてくれる。すなわち antibacterial antibiotics という薬剤の使用法以外に anti-inflammatory

antibiotics という使用法もじゅうぶん検討されるべきであろう。このあたりに host-parasite relation という感染症に対する基本的な考え方の発展が期待される。

一方、尿路感染症を論ずる場合問題になることとして、第1に尿中から分離された細菌は直ちに起炎菌と考えてよいかという問題と、第2に分離同定した菌の *in vitro* における常法の手段によった薬剤感受性は、実際の感染巣における菌と薬剤の関係を正しく示し、かつこの結果は臨床的な治療効果と直結すべきものであるかという点である。このうち第1の点については菌数が 10^5 を超える場合は起炎菌と見なすという常識的な見解があり、また第2の点に対しては急性感染症の場合にはこの両者の関係は直線的に成立するといわれている。しかし最近第1の点については血中抗体を中心とした新しい考え方が提案され、また第2の点に関してはわれわれは慢性感染症の場合には薬剤感受性試験にさいしては培地内に患者尿の成分を加えて用いることを提案している⁹⁾。

さらに第3の問題として二種以上の性質の異なる抗生物質を混合投与すると、それぞれの薬効が明らかに増大するという報告もある⁹⁾。

今回の臨床検討ではこれらの点についてじゅうぶんに解明することはできなかった。さらに菌交代についてみると VSM 群で54例中19例 (34.5%)、KM 群で50例中14例 (28.0%) にみられ、一種の菌の消長 (VSM 群で46.2%、KM 群で44.7%が薬剤投与により消失) に比して大幅な差を示している。しかも交代した菌の MIC は必ずしも大きくないというきわめて不可思議な結果が得られ、尿路感染症の研究の困難さが痛感された。

いずれにせよ今回の検討で VSM は KM と略同等の尿路感染症に対する治療効果を示すとともに、肝・腎などに対する重篤な副作用はむしろ KM に比してやや少なく、その臨床的治療薬剤としての価値はじゅうぶんに大きいことが明らかにされたものと思われる。

結 語

新しく開発された aminoglycoside 系の抗菌物質である SF-733 (vistamycin) の尿路感染症に対する第一選択剤としての治療効果を知る目的で、kanamycin を active placebo として二重盲検法により検討した結果、この薬剤は KM とほぼ同等またはそれ以上の治療薬剤としての価値を有し、かつ副作用も比較的少ないことが明らかになった。

すなわち、両者の有効率はそれぞれ 57% (VSM) および 50% (KM) であり、副作用発現率はそれぞれ 7.3% (VSM) および 16.0% (KM) であった。このうち VSM の副作用は発疹がおもであり、KM のそれは PSP の低下、GOT・GPT の上昇がおもなるものであった。しかし両者とも聴神経をはじめとする神経障害の発生はみられなかった。

終りに本検討にご協力をいただいた各機関に感謝するとともに、薬剤の提供および統計処理についてご配慮をいただいた明治製菓株式会社に謝意を表する。

文 献

- 1) 新島・ほか：西日本泌尿，33：483，1971.
- 2) 生亀・ほか：西日本泌尿，33：591，1971.
- 3) 西村：日泌尿会第34回東部連合地方会，シンポジウム，1969.
- 4) 西浦・ほか：泌尿紀要，16：185，1970.
- 5) 今林：Vistamycin 検討会要約集，P.160. 1970.
- 6) 齊藤：第165回日泌尿会東北地方会，口演，1971.

(1972年1月7日特別掲載受付)