

二重盲検法による Fosfomycin (FOM) と Cephalexin (CEX) の尿路感染症に対する薬効比較

大戸仙太郎 ¹⁾	山中雅夫 ¹¹⁾
渋谷正三 ²⁾	新田貴一 ¹²⁾
佐々木桂一 ³⁾	松下鋤三郎 ¹³⁾
渋谷昇良 ⁴⁾	安達国昭 ¹⁴⁾
加藤弘彰 ⁵⁾	斉藤克之 ¹⁵⁾
今林健一 ⁶⁾	斉藤武志 ¹⁶⁾
小津堅輔 ⁶⁾	宮田宏洋 ¹⁷⁾
大沼徹太郎 ⁶⁾	竹内睦男 ¹⁸⁾
海法裕男 ⁷⁾	千葉隆一 ¹⁹⁾
菅原奎二 ⁸⁾	黒沢昌也 ²⁰⁾
中野修道 ⁹⁾	塩暢夫 ²¹⁾
鈴木富夫 ¹⁰⁾	天野滋 ²²⁾

A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF THE EFFICACY OF FOSFOMYCIN AND CEFALOXIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

Sentaro SHISHITO: *Professor, Department of Urology, Tohoku University School of Medicine (Director)*

Shozo SHIBUYA: *Director, Sendai Social Insurance Hospital (Controller)*

Keiichi SASAKI: *Department of Urology, Hachinoe City Hospital*

Masayoshi SHIBUYA: *Department of Urology, Hiraga General Hospital*

Hiroaki KATO: *Department of Urology, Okachi Central Hospital*

Kenichi IMABAYASHI, Kensuke OZU and Tetsutaro OHNUMA
Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

Hiroo KAIHO: *Department of Urology, Kesennuma Public General Hospital*

Keiji SUGAWARA: *Department of Urology, Furukawa City Hospital*

Nobumichi NAKANO: *Department of Urology, Tohoku Labour Accident Hospital*

Tomio SUZUKI: *Department of Urology, Sendai Social Insurance Hospital*

-
- | | |
|----------------------------|--------------------|
| 1) 東北大学医学部泌尿器科教授 (世話人) | 12) 仙台鉄道病院泌尿器科医長 |
| 2) 仙台社会保険病院院長 (Controller) | 13) 長井市立病院泌尿器科医長 |
| 3) 八戸市立病院泌尿器科医長 | 14) 山形県立中央病院泌尿器科医長 |
| 4) 平鹿総合病院泌尿器科医長 | 15) 米沢市立病院泌尿器科医長 |
| 5) 雄勝中央病院泌尿器科医長 | 16) 大原総合病院泌尿器科医長 |
| 6) 東北大学医学部泌尿器科 | 17) 泉寿堂総合病院泌尿器科医長 |
| 7) 公立気仙沼総合病院泌尿器科医長 | 18) いわき共立病院泌尿器科医長 |
| 8) 古川市立病院泌尿器科医長 | 19) 福島労災病院泌尿器科医長 |
| 9) 東北労災病院泌尿器科医長 | 20) 白河厚生総合病院泌尿器科医長 |
| 10) 仙台社会保険病院泌尿器科医長 | 21) 静岡厚生病院泌尿器科医長 |
| 11) 国立仙台病院泌尿器科医長 | 22) 静岡済生会病院泌尿器科医長 |

Masao YAMANAKA: *Department of Urology, Sendai National Hospital*
 Kiichi NITTA: *Department of Urology, Sendai National Railway Hospital*
 Shozaburo MATSUSHITA: *Department of Urology, Nagai City Hospital*
 Kuniaki ADACHI: *Department of Urology, Yamagata Prefecture Central Hospital*
 Katsuyuki SAITO: *Department of Urology, Yonezawa City Hospital*
 Takeshi SAITO: *Department of Urology, Ohara General Hospital*
 Koyo MIYATA: *Department of Urology, Jusendo General Hospital*
 Mutsuo TAKEUCHI: *Department of Urology, Iwaki Kyoritsu Hospital*
 Ryuichi CHIBA: *Department of Urology, Fukushima Labour Accident Hospital*
 Masaya KUROSAWA: *Department of Urology, Shirakawa Kosei General Hospital*
 Nobuo SHIO: *Department of Urology, Shizuoka Kosei Hospital*
 Shigeru AMANO: *Department of Urology, Shizuoka Saisei-Kai Hospital*

Fosfomycin (FOM, 2 g/day, p.o.) and Cephalexin (CEX, 1 g/day, p.o.) were administered to 132 cases of acute urinary tract infections, and the efficacy of these drugs was compared with double blind procedure.

Except 2 drop-out cases, which had not visited the hospital after the first administration of the drugs, 1 in FOM-group and 1 in CEX-group, the background of 130 cases were analyzed according to 33 articles, and it was to be satisfied in its uniformity as the subject of this trial.

The final evaluation of therapeutic effect of each drug was decided according to the individual evaluation of the effect on urinary microorganism, urinary findings, and general status of the patient, except the side-effect.

These results were analyzed statistically, and no significant difference was observed between these evaluations. Furthermore, χ^2 -test, Wilcoxon's procedure, and calculation of several coefficients of correlation were carried out, but any significant difference between the action of these drugs could not be observed.

As the side-effect, 6 of slight GI-tract symptoms, and increase in serum transaminase in 3 cases were observed in FOM-group, while, slight sickness in 2 cases, increase of serum transaminase in 4 cases, and increase of jaundice index in 1 case were observed in CEX-group, respectively. But all of these were slight and temporary, and these needed neither suspension of the drug administration nor some available therapies.

With the results obtained above, it was concluded that FOM and CEX should have almost the same therapeutic effect on the simple acute urinary tract infections.

はじめに

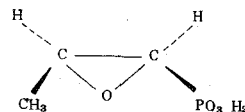
FOSFOMYCIN (FOM) はアメリカ MERCK 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質できわめてユニークな化学構造をもち、細菌細胞壁合成の初期段階を阻害し、特異な抗菌作用を示すとされている¹⁾。本剤は弱酸性または中性の培地中で最大の抗菌力を発揮するが、基礎的研究の結果では比較的広い抗菌スペクトラムを示し、他の薬剤との間にも交叉耐性はないとされている。また各種毒性、催奇形作用、特異な薬理作用なども知られていない。

本剤はその構造上 (Fig. 1)、遊離酸としては不安定

であるが、中性に近いアルカリ側で安定したカルシウム塩とナトリウム塩が得られ、前者は経口剤として、また後者は注射剤として臨床応用が可能である。

今回われわれは類似薬効を有すると思われる薬剤と

FOSFOMYCIN (FOM)

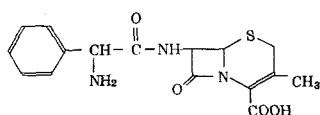


1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid.

Ca 塩: $\text{C}_3\text{H}_5 \cdot \text{CaO}_4\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (m. wt. 194.2)

Na 塩: $\text{C}_3\text{H}_5 \cdot \text{Na}_2\text{O}_4\text{P}$ (m. wt. 182.0)

CEPHALEXIN (CEX)



7-(D-α-amino-α-phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid.

$C_{16}H_{17}N_3O_4S$ (m. wt. 347.4)

Fig. 1

して CEPHALEXIN (CEX) を選択し、これを基準薬として二重盲検法により急性またはそれに準ずる尿路感染症に対する薬効比較をおこなったので、その結果について報告する。

試験方法

本試験は全機関共通の実施要綱および臨床試験成績表によって次のごとくおこなわれた。

1) 参加機関

本試験には Table 1 に示す20機関が参加した。世話人には穴戸が、また controller には渋谷正三がいた

り、試験への中立性を保つため、いずれも実際の臨床試験には参加しなかった。

2) 試験期間

試験期間は1974年6月より1974年9月までの4カ月間であった。

3) 対象

参加機関の外来または入院患者のうち、急性またはそれに準ずる尿路感染症例を選び、抗生物質または薬剤に過敏症を有するもの、妊婦および乳幼児、伝染性単核症の診断を受けたもの、肝・腎機能または消化器系に相当の異常のあるもの、尿路手術直後のもの、その他医師が不適当と認めるに足る理由のあるものを除いた症例を対象とした。

4) 供用薬剤

本試験には下記薬剤を使用した。

FOM：1カプセル中 Fosfomycin 500 mg (力価) を含有するカプセル

CEX：1カプセル中 Cephalixin 250 mg (力価) を含有するカプセル

両薬剤とも同一規格のカプセルを使用し、「FOM」

Table 1. 参加機関と検討症例

№	機 関 名	責 任 者	例 数
1	八戸市立病院 泌尿器科	佐々木 桂 一	6
2	平鹿総合病院 泌尿器科	渋谷 昌 良	6
3	雄勝中央病院 泌尿器科	加藤 弘 彰	6*
4	東北大学医学部 泌尿器科	今 林 健 一	6
5	公立気仙沼総合病院 泌尿器科	海 法 裕 男	6
6	古川市立病院 泌尿器科	菅 原 奎 二	6
7	東北労災病院 泌尿器科	中 野 修 道	6
8	仙台社会保険病院 泌尿器科	鈴木 富 夫	6
9	国立仙台病院 泌尿器科	山 中 雅 夫	6
10	仙台鉄道病院 泌尿器科	新 田 貴 一	6
11	長井市立病院 泌尿器科	松 下 鉦 三 郎	6
12	山形県立中央病院 泌尿器科	安 達 国 昭	6
13	米沢市立病院 泌尿器科	斎 藤 克 之	6
14	大原総合病院 泌尿器科	斎 藤 武 志	12
15	寿泉堂総合病院 泌尿器科	宮 田 宏 洋	6
16	いわき共立病院 泌尿器科	竹 内 睦 男	6
17	福島労災病院 泌尿器科	千 葉 隆 一	6
18	白河厚生総合病院 泌尿器科	黒 沢 昌 也	6
19	静岡厚生病院 泌尿器科	塩 暢 夫	12*
20	静岡済生会病院 泌尿器科	天 野 滋	12

総計 132例 *脱落 2例 { FOX 1例 いずれも初回投与後
CEX 1例 来院せず
検討対象例 130例

と表示した。これにより外観上両剤の識別は不能となった。

5) 投与方法

1日4回、1回1カプセルを経口投与した。原則としてコップ1杯(約180ml)の水またはミルクとともに服用させることにした。投与期間は原則として7日間とし、また他の抗菌剤は併用しないこととした。ただし3日間の投与により効果なく医師が必要と認めた場合には投与後4日目の必要な検査を実施したうえで、適当な別処置に切換えてよいこととし、またその時点で明らかな効果を認めても薬剤の投与は7日間継続した。

抗菌物質以外の併用薬剤も極力使用を制限し、やむをえない場合は正確に記載した。

6) 薬剤の割りつけ

割りつけは controller がおこなった。薬剤は1シート10カプセル入り3シート(2カプセル残)を1例分とし、各機関ごとにFOMとCEXが3例ずつになるように乱数表で割りつけた。この番号は各機関における薬剤投与順序とし、投与は受診順とした。

なお各症例ごとに残った2カプセルは試験終了後回収し、また、国立予防衛生研究所に依頼して成分を分析し、含有力価に誤りのないことを確認した。

使用した key-code は controller のもとに厳重に保管し、すべての臨床試験成績が記録集計されるまで開封しなかった。

検討した項目

1) 疾患の背景

対象とした患者およびその疾患の背景を知るために下の項目を調査した。

年齢、性、体重、入院・外来の別、感染症診断名、基礎疾患診断名、FOM または CEX に対するアレルギー・テストの結果。

感染部位、感染病期、通過障害の有無、尿路留置カテーテルの有無、種類と留置期間、基礎疾患の有無と種類、既往症の有無と種類、薬物その他に対するアレルギーの有無、尿路手術の既往の有無、種類と経過日数、基礎疾患に対する薬物療法の種類と期間、尿路感染(現症)の重篤度、発熱の有無と程度、自覚症状、消化器系疾患の既往の種類と経過日数。

本試験期間中の被検薬剤の投与日数、併用薬剤の種類、期間中におこなった各種の尿路検査と処置。

以上の33項目について臨床試験成績表に記入し、集計した。

2) 尿所見

早朝第1尿について採尿法(男子例では中間尿、女子およびカテーテル留置例ではカテーテル尿)の記載をおこない、それぞれについて比重、混濁、pH、糖、蛋白、ウロビリノーゲンを半定量し、さらに沈渣について赤血球、膿球、円柱、上皮を検鏡算定した。

3) 尿中細菌

常法により尿中細菌を分離し、菌種同定、菌数算定、3濃度ディスク法による薬剤感受性の検査をおこなった。

4) 一般臨床検査

腎機能検査(PSP検査、ただし外来例を除く)、肝機能検査(黄だん指数、s-GOT、s-GPT、ZTT、TTT、Al-P-ase)、血液生化学(BUN、クレアチニン、Na、K、Cl)、血液検査(赤血球、白血球、血色素量、ヘマトクリット、血漿蛋白、血液像)の検査をおこなった。

5) 一般状態、副作用の検討

アレルギー反応(ショック、発熱、皮疹、不快感など)の有無と発現時期、耳鳴、熱感、しびれ感、めまいなどの有無と発現時期、胃腸障害(悪心、嘔吐、下痢、便秘など)の出現の有無と出現時期、その他の副作用(聴力障害、神経障害、血圧変動など)の有無について観察記録した。

さらに尿路症状として頻尿、残尿感、尿失禁、排尿困難、血尿、混濁、腰痛、排尿痛についての変化を追跡記録した。

効果の判定

脱落例を除き、各症例ごとにまず1)尿中細菌に対する効果、2)尿所見に対する効果、および3)一般状態に対する効果を別々に判定基準に従って判定した。さらにこれら3項目の効果判定結果より一定の判定基準により総合効果を判定した。ただし副作用については別途集計し、効果判定には影響をおよぼさないよう配慮した。

1) 尿中細菌に対する効果

著効：完全陰性化

有効：同種の菌または交代した菌であっても菌数が $10^3/\text{ml}$ 以下に減少したもので、とくに薬剤耐性の上昇がみられない場合、および試験開始前より尿中細菌が陰性に維持できた場合。

やや有効：同種の菌または交代した菌がやや減少しても $10^3/\text{ml}$ 以上の菌数を認めるか、 $10^3/\text{ml}$ 以下の菌数でも明らかに薬剤耐性が上昇したもの。

無効：同種の菌が不変または交代した菌が $10^5/\text{ml}$ 以上に存在し、あるいは薬剤投与前に無菌または $10^3/\text{ml}$ 以下であったものが、投与後 $10^5/\text{ml}$ 以上に増菌

した場合。

なお混合感染症例では菌数の多いほうについての効果を基準とした。

2) 尿所見に対する効果

著効：膿球の完全消失（0～4コ/視野以下）。

有効：膿球が5～20コ/視野になったもの、または薬剤投与前より0～4コ/視野に抑制されていたもの。

やや有効：膿球が21～50コ/視野にまで減少するか、投与前より5～20コ/視野に維持しえたもの。

無効：膿球の減少がみられないか、増加したもの。

なお尿中赤血球について、投与前の血尿の原因が明らかに尿路感染以外のものと考えられる例を除き、他の例は膿球の変動と同様に0～2コ/視野を（－）、3～5コ/視野を（±）、6～20コ/視野を（＋）、21コ以上/視野を（++）として、その変動を観察し、効果の判定の参考とした。円柱、上皮についてはとくに判定の根拠とはしなかった。

3) 一般状態に対する効果

著効：発熱消失、主訴消失、肝・腎機能正常、副作用なし、のもの。

有効：発熱の消失または著明低下、または平熱の維持、主訴の著明消失、肝・腎機能正常、副作用なし、または一過性軽微のもの。

やや有効：発熱の低下、主訴の改善が明らかなもの、肝・腎機能正常、副作用なし、または一過性軽微のもの。

無効：発熱不変、主訴不変、肝・腎機能正常、副作用なし、または一過性軽微のもの。

4) 総合判定

著効：1)、2)、3) がすべて著効のもの。

有効：1)、2)、3) がすべて有効またはいずれかが著効のもの。

やや有効：1)、2)、3) がすべてやや有効またはいずれかが有効のもの。

無効：前記以外のもの。

なお当然のことながら基礎疾患を有する症例の場合には、それによると思われる症状、例えば尿失禁、排尿困難、血尿、腰痛その他の疼痛などは判定の基準から除外した。また一過性軽微な副作用とは被検薬剤との関係が全く不明であるような食思不振、不快感などで、一過性であり、とくに治療や薬剤投与の中止を必要としなかったものであるが、副作用の集計には含まれている。

脱落例についてはその理由を明らかにし、副作用がその理由であった場合には副作用に関する集計に含ませることにしたが、実際にはこのような症例は認めら

れなかった。また投与開始後4日目および投与終了後8日目についての臨床成績も同様に処理したが、前者は3日間投与例の結果とし、後者は7日間投与例の判定の参考とした。

臨床成績の集計

試験終了後、1974年10月上旬に各機関の責任者が出席して打合せ会をもった。本席で臨床試験成績表に記載された内容について充分に検討確認をおこなったのち、key-code を開封した。成績は世話人および controller が集計の上、統計的手法により解析をおこなった。

試験成績

A：対象例に関する検討

Table 1 に示した20機関における132例を対象例としたが、FOM 群および CEX 群で初回投与後来院しなかった各1例が脱落例と判定されたので、検討対象例は130例であった。

これら症例の特性に関しては Table 2 および Table 3 にそのおもなものを示したが、いずれの項目についても FOM 群と CEX 群に統計学的な有意差は認められず、わずかに試験期間内におこなわれた尿路に対する処置（カテーテル洗浄または交換）が FOM 群に6例あった点で差がみられたのみである。これ以外にも前述の各項について検討したが、いずれも両群間に有意の差を認めえなかった。すなわち全体として両薬剤の薬効を比較するための妨げとなるような差は両群間で認められず、薬剤の割りつけは公平であったと考えられた。

B：尿中細菌に対する効果

試験開始前、薬剤投与開始後4日目、および同8日目に尿中から分離された細菌の種類は Table 4 に示すとおりである。FOM または CEX 投与群にそれぞれ投与前10例および6例の無菌尿がみられたが、薬剤投与後は両群とも無菌尿の数は著明に増加している。しかし両群の間には投与前、4日目、8日目のいずれの時点でも尿中細菌の種類の分布には統計学的な有意差はみられなかった。

同様な時点で尿中細菌の菌数分布について検討したのが Table 5 の左欄である。投与後4日目および8日目では例数が不足したため統計学的処理はおこなわなかったが、投与前では両群の間に有意の差はみられない。

これら尿中細菌の分析に用いた試料の採尿方法に関し、両群の間の差を検定したのが Table 5 の右欄で

Table 2. 症 例 (その1)

№	項 目	FOM	CEX	計	NDF	χ^2	S
1	入院・外来(入院/外来)	12/53	9/56	130	1	0.511	(—)
2	年 令 (註1)			130	6	2.703	(—)
3	性 別 (男/女)	15/50	18/47	130	1	0.366	(—)
4	体 重 (註2)			130	8	8.901	(—)
5	感染症診断名 (註3)			130	3	1.611	(—)
6	基礎疾患診断名 (註4)			130	7	7.085	(—)

(註1)

	~19	20 ~29	30 ~39	40 ~49	50 ~59	60 ~69	70 ~79	n	$\bar{x} \pm S.D.$
FOM	4	19	10	16	8	6	2	65	39.1±15.8
CEX	5	19	12	15	5	4	5	65	38.5±16.0
計	9	38	22	31	13	10	7	130	

(註2)

	35~	40~	45~	50~	55~	60~	65~	70~	75~	n	$\bar{x} \pm S.D.$
FOM	1	14	13	17	9	5	2	1	3	65	51.8±9.0
CEX	1	9	21	16	4	8	5	0	1	65	51.6±7.8
計	2	23	34	33	13	13	7	1	4	130	

(註3)

	①	②	③	④	計	①急性…膀胱炎、腎盂腎炎、腎盂膀胱炎
FOM	56	5	4	0	65	②慢性…膀胱炎、腎盂腎炎
CEX	56	3	5	1	65	③その他
計	112	8	9	1	130	④②+③

(註4)

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	計	①尿路結石
FOM	4	1	1	2	9	1	1	46	65	②腎盂腎炎
CEX	1	2	2	3	4	0	0	53	65	③膀胱炎
計	5	3	3	5	13	1	1	99	130	④前立腺疾患
										⑤その他
										⑥④+⑤
										⑦①+⑤
										⑧なし

Table 3. 症 例 (その2)

№	項 目	FOM	CEX	計	NDF	χ^2	S
7	尿路通過障害(急性/慢性/なし)	7/4/53	6/5/54	129	2	0.190	(—)
8	尿路カテーテル(膀胱/腎・尿管/なし)	1/3/61	1/0/64	130	2	3.072	(—)
9	尿路手術既往(下部/上部/なし)	1/5/59	0/3/62	130	2	1.574	(—)
10	消化器既往(胃/その他/なし)	5/0/60	1/1/63	130	2	3.740	(—)
11	アレルギー既往(ペニシリン/その他/なし/不明)	3/0/62/0	0/1/62/2	130	3	6.000	(—)
12	尿路感染病期(急性/亜急性/慢性)	58/7	60/5	130	1	0.367	(—)
13	尿路感染症状(軽症/中症/重症)	19/45/1	25/37/3	130	2	2.599	(—)
14	発熱(37°台/38°台/39°以上/なし)	15/7/7/36	11/5/5/44	130	3	2.082	(—)
15	試験薬投与日数(3日/7日)	2/63	2/63	130	1		
16	試験中の処置(洗滌/その他/なし)	2/4/59	0/0/65	130	2	6.290	(9.5%)
17	試験中の併用薬(註1)			130	5	7.527	(—)
18	試験中の検査(註2)			129	7	8.286	(—)

(註1) 消炎剤、下剤、抗痙攣剤、ホルモン剤、その他、なしの6項目についての6組合せ

(註2) IVP、CG、UVG、残尿、その他、の5項目についての8組合せ

Table 4. 尿中細菌の変化（その1）

		Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	Kleb. +α*	陰 性	計	NDF	χ ²	S
投 与 前	FOM	0	26	3	2	1	18	0	10	60	6	7.837	(-)
	CEX	0	34	0	4	2	13	1	6	60			
	計	0	60	3	6	3	31	1	16	120			
4 日 目	FOM	1	4	2	2	1	7	1	44	62	7	9.772	(-)
	CEX	1	5	0	1	0	1	0	53	61			
	計	2	9	2	3	1	8	1	97	123			
8 日 目	FOM	0	4	1	2	0	6	2	42	57	6	6.717	(-)
	CEX	2	5	0	1	0	3	0	47	58			
	計	2	9	1	3	0	9	2	89	115			

* 投与前 CEX: Kleb.+Prot.

4日目 FOM: Kleb.+E.coli

8日目 FOM: Kleb.+E.coli

Kleb.+Citro.

Table 5. 尿中細菌の変化（その2）

		尿 中 細 菌 数					NDF	χ ²	S	採 尿 方 法*						NDF	χ ²	S
		10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	その他	計				M	B	C	その他	M+ その他	計			
投 与 前	FOM	5	10	35	3	53	3	2.240	(-)	16	41	7	1	0	65	4	26.35	(-)
	CEX	3	14	39	1	57				20	38	6	0	1	65			
	計	8	24	74	4	110				36	79	13	1	1	130			
4 日 目	FOM	8	5	5		18	2			16	42	4	1	0	63	4	35.41	(-)
	CEX	2	5	2		9				18	35	7	0	1	61			
	計	10	10	7		27				34	77	11	1	1	124			
8 日 目	FOM	4	6	5		15	2			15	36	6	1		58	3	19.83	(-)
	CEX	4	6	2		12				19	32	8	0		59			
	計	8	12	7		27				34	68	14	1		117			

* M: 中間尿 (男子)

B: カテーテル尿 (女子)

C: カテーテル尿 (男子)

Table 6. 尿中細菌の変化（その3）

		① 菌交代	② 出 現	③ 耐性上昇	④ 陰性化	⑤ な し	⑥ その他	①+②	①+③	②+③	②+⑥	③+⑥	
4 日 目	FOM	3			34	10	11		1		1	3	NDF=6 χ ² =8.546 N. S.
	CEX	2			47	6	4		0		0	3	
	計	5			81	16	15		1		1	6	
8 日 目	FOM	1	2	1	6	36	6	1	0	1		4	NDF=9 χ ² =6.345 N. S.
	CEX	0	4	0	4	43	3	1	1	1		2	
	計	1	6	1	10	79	9	2	1	2		6	

(註) 投与前の無菌尿 FOM群 10例

CEX群 6例

あるが、いずれの時点でも採尿方法に関して両群の間に統計学的有意差がみられず、したがって前述の尿中細菌に関する観察結果は有用なものと判断された。

薬剤投与による尿中細菌の変動傾向について検討したのが Table 6 である。種々の変動について統計学的に検討調査したが、4日目および8日目のいずれの時点においても両群間に有意の差は認められなかつ

た。

Table 7 は薬剤投与前における尿中細菌の各種抗菌物質に対する薬剤感受性の分布を両群で比較したものである。ただし FOM に関してはディスク阻止帯の大きさの実数で比較した。その結果両群間では統計学的にいずれの薬剤に関しても有意の差が認められず、薬効の比較にはじゅうぶん満足すべき対象であったと

Table 7. 尿中細菌の感受性分布 (その1: 投与前)

		-	+	+	+	計				-	+	+	+	計	
AB-P _c	FOM	11	3	12	29	55	NDF=3 $\chi^2=2.569$	TC	FOM	15	2	8	30	55	NDF=3 $\chi^2=12.158$ 有意差あり
	CEX	13	8	11	26	58	NS.		CEX	8	15	8	27	58	
CB-P _c	FOM	5	3	13	31	52	NDF=3 $\chi^2=2.773$	CL	FOM	5	3	12	27	47	NDF=3 $\chi^2=2.073$
	CEX	12	4	13	29	58	NS.		CEX	6	8	11	28	53	NS.
SM	FOM	6	4	16	23	49	NDF=3 $\chi^2=2.716$	NA	FOM	7	6	9	21	43	NDF=3 $\chi^2=0.552$
	CEX	5	9	22	20	56	NS.		CEX	8	5	10	26	49	NS.
KM	FOM	5	2	9	39	55	NDF=3 $\chi^2=1.199$	CEX	FOM	4	5	9	30	48	NDF=3 $\chi^2=1.433$
	CEX	3	4	9	42	58	NS.		CEX	4	8	6	35	53	NS.
GM	FOM	2	0	10	43	55	NDF=3 $\chi^2=6.259$								
	CEX	1	4	5	49	59	NS.								

(註) FOMディスク阻止帯の大きさ分布(mm)

	0	~10	~15	~20	~25	~30	~35	36以上	計
FOM	10	4	10	11	11	3	1	1	51
CEX	5	7	14	16	7	4	2	0	55
計	15	11	24	27	18	7	3	1	106

Table 8. 尿中細菌の感受性分布 (その2: 4日目)

		-	+	+	+	計				-	+	+	+	計	
AB-P _c	FOM	4	3	2	7	16	NDF=3 $\chi^2=1.531$	TC	FOM	4	1	4	8	17	NDF=3 $\chi^2=6.171$
	CEX	2	0	1	4	7	NS.		CEX	2	3	0	2	7	NS.
CB-P _c	FOM	2	2	2	10	16	NDF=3 $\chi^2=1.633$	CL	FOM	3	1	1	6	11	NDF=3 $\chi^2=2.992$
	CEX	2	1	0	4	7	NS.		CEX	0	2	1	4	7	NS.
SM	FOM	2	1	4	8	15	NDF=3 $\chi^2=2.533$	NA	FOM	2	3	3	3	11	NDF=3 $\chi^2=0.745$
	CEX	1	2	2	2	7	NS.		CEX	2	1	3	2	8	NS.
KM	FOM	2	1	2	12	17	NDF=3 $\chi^2=2.703$	CEX	FOM	3	2	2	9	16	NDF=3 $\chi^2=0.407$
	CEX	1	2	1	3	7	NS.		CEX	2	1	1	3	7	NS.
GM	FOM	0	1	2	13	16	NDF=2 $\chi^2=0.461$								
	CEX	0	0	1	6	7	NS.								

(註) FOMディスク阻止帯の大きさ分布(mm)

	0	~10	~15	~20	~25	~30	~35	36以上	計
FOM	6	1	4			1		1	13
CEX	1	3	2			1		0	7
計	7	4	6			2		1	20

判断された。

投与後4日目および8日目について同様に尿中細菌の薬剤感受性を検討したのが Table 8 および Table 9 である。いずれの時点においても両群間には統計学的な有意差は見いだされず、両薬剤の尿中細菌に対する作用効果は薬剤感受性に関しては類似のものであることが推定された。

C. 尿所見に対する効果

薬剤投与前および投与後4日目、8日目における尿所見の変化は Table 10 に示したとおりである。正常または正常化とは正常値内のもの、または正常値に復したものの数を示し、減少または増大は正常値外での変化の傾向を示している。

これらの中から変化の大きかった膿球、血尿および

Table 9. 尿中細菌の感受性分布 (その3: 8日目)

		- + ++ #				計				- + ++ #				計	
AB-P _c	FOM	5	1	2	7	15	NDF=3 $\chi^2=0.941$	TC	FOM	3	2	3	7	15	NDF=3 $\chi^2=0.608$
	CEX	4	2	2	4	12	NS.		CEX	2	3	2	5	12	NS.
CB-P _c	FOM	3	1	4	6	14	NDF=3 $\chi^2=5.074$	CL	FOM	4	1	2	4	11	NDF=3 $\chi^2=1.766$
	CEX	3	4	1	2	10	NS.		CEX	3	3	2	2	10	NS.
SM	FOM	2	3	1	8	14	NDF=3 $\chi^2=5.074$	NA	FOM	3	4	1	3	11	NDF=3 $\chi^2=1.098$
	CEX	2	2	4	2	10	NS.		CEX	1	4	1	4	10	NS.
KM	FOM	2	2	2	9	15	NDF=3 $\chi^2=1.517$	CEX	FOM	3	3	1	7	14	NDF=3 $\chi^2=7.570$
	CEX	1	3	2	4	10	NS.		CEX	4	0	3	1	8	NS.
GM	FOM	0 2 13				15	NDF=2 $\chi^2=1.411$								
	CEX	1 2 9				12	NS.								

(註) FOMディスク阻止帯の大きさ分布 (mm)

	0	~10	~15	~20	~25	~30	~35	36以上	計
FOM	6	2	1		1	1			11
CEX	2	1	7		0	0			10
計	8	3	8		1	1			21

Table 10. 尿所見の推移 () は正常値より増減しているものがそのまま維持しているもの

		正 常		正 常 化		減 少		増 大				正 常		正 常 化		減 少		増 大	
		F	C	F	C	F	C	F	C			F	C	F	C	F	C	F	C
尿 量	投与前	40	40			1	1			ウレリノシ	投与前	58	62					7	3
	4日目	37	40		1	(1)		1			4日目	56	59	4	1			1	3
	8日目	33	38	1		(1)					8日目	54	56	2	1			(3)	(1)
混 濁	投与前	5	5					60	59	赤血球	投与前	22	18					43	47
	4日目	5	2	29	38			(30)	(20)		4日目	21	18	27	28			1	
	8日目	30	34	13	16			1	3		8日目	39	40	10	11			(16)	(18)
pH	投与前	43	45					17	12	膿 球	投与前	2	3					3	2
	4日目	39	43	10	7			3	1		4日目	2	2	37	31			(6)	(7)
	8日目	44	44	2	1			1	5		8日目	36	28	8	22			1	2
糖	投与前	63	63					2	2	円 柱	投与前	57	53					8	12
	4日目	63	62	2	2						4日目	56	52	5	4			(3)	1
	8日目	58	60								8日目	56	52	1	7			(1)	(1)
蛋 白	投与前	19	20					46	45	上 皮	投与前	39	41					26	24
	4日目	18	19	27	30			1	(1)		4日目	36	38	14	15			2	3
	8日目	36	43	8	8			5	3		8日目	43	49	6	5			(12)	(7)

Table 11. 尿所見と主な症状の変化

4 日目		不変	減少	消失	なし	計		8 日目	不変	減少	消失	なし	計	
膿球	FOM	12	14	37	2	65	NDF=3 $\chi^2=1.624$ N. S.	FOM	9	5	8	36	58	NDF=3 $\chi^2=8.252$ 有意差あり(95%)
	CEX	11	20	31	2	64		CEX	7	3	22	28	60	
血尿	FOM	6	10	22	27	65	NDF=3 $\chi^2=1.141$ N. S.	FOM	5	5	7	42	59	NDF=3 $\chi^2=0.763$ N. S.
	CEX	9	7	22	26	64		CEX	5	3	9	44	61	
混濁	FOM	9	21	29	5	64	NDF=3 $\chi^2=3.546$ N. S.	FOM	6	6	13	30	55	NDF=3 $\chi^2=1.422$ N. S.
	CEX	8	15	38	2	63		CEX	6	3	16	34	59	
頻尿	FOM	5	26	24	10	65	NDF=3 $\chi^2=2.808$ N. S.	FOM	5	10	14	30	59	NDF=3 $\chi^2=9.127$ 有意差あり(95%)
	CEX	3	32	25	5	65		CEX	1	5	28	27	61	
排尿痛	FOM	4	16	27	18	65	NDF=3 $\chi^2=3.556$ N. S.	FOM	2	4	14	39	59	NDF=3 $\chi^2=1.917$ N. S.
	CEX	1	23	27	14	65		CEX	1	4	21	35	61	
残尿痛	FOM	5	20	23	17	65	NDF=3 $\chi^2=4.642$ N. S.	FOM	4	7	13	35	59	NDF=3 $\chi^2=6.296$ N. S.
	CEX	4	32	17	12	65		CEX	2	7	26	26	61	
発熱	FOM	1	9	14	41	65	NDF=3 $\chi^2=3.554$ N. S.	FOM	1	2	6	50	59	NDF=3 $\chi^2=1.629$ N. S.
	CEX	2	3	15	45	65		CEX	0	1	5	55	61	

Table 12. 血清電解質、腎機能の推移

() は正常値よりの増減がそのまま維持しているもの

		正 常		正常化		減 少		増 大				正 常		正常化		減 少		増 大	
		F	C	F	C	F	C	F	C			F	C	F	C	F	C	F	C
P S P (15')	投与前	16	14			2	1			N a	投与前	65	62			1			
	4 日目										4 日目								
	8 日目	10	14	1	1	(1)					8 日目	53	55	1					
P S P (120')	投与前	16	15			1				K	投与前	50	50			15	13		
	4 日目										4 日目								
	8 日目	11	15			(1)					8 日目	43	40	4	8	1 (3)	4 (4)		
B U N	投与前	62	63					2		C l	投与前	64	60					1	3
	4 日目										4 日目								
	8 日目	52	58	2							8 日目	52	54	2				(1)	
クレアチニン	投与前	62	63					2											
	4 日目																		
	8 日目	52	59	1				(1)											

Table 13. 肝機能の推移

() は正常値よりの増減がそのまま維持しているもの

		正 常		正常化		減 少		増 大				正 常		正常化		減 少		増 大	
		F	C	F	C	F	C	F	C			F	C	F	C	F	C	F	C
モイレ値	投与前	46	55					16	9	Z T T	投与前	57	59					1	2
	4 日目										4 日目								
	8 日目	38	48	5	3			3 (9)	2 (4)		8 日目	49	52	1	1				(1)
S-GOT	投与前	52	52					12	12	T T T	投与前	57	58					1	3
	4 日目										4 日目								
	8 日目	42	40	3	5			3 (8)	6 (7)		8 日目	48	53	1				1	(2)
S-GPT	投与前	59	59					5	5	AL-P	投与前	56	59					5	3
	4 日目										4 日目								
	8 日目	50	51	2	1			1 (3)	2 (4)		8 日目	47	48	1	1			1 (3)	4 (2)

混濁の 3 項目をとり出し、両群における変化の比較を、おもな症状の変化の比較とともにみたのが Table 11 である。8 日目判定の膿球および頻尿の項に関して 95% の信頼度で CEX 群に有意の差として高い有効性が認められたが、これは正常所見と見なされる「なし」および「消失」の総計が膿球および頻尿の項に関してともに 4 日目では FOM 群のほうが大きいことを考慮すると臨床的な意味はやや異なってくると解釈

すべきであろう。その他の項に関してはいずれも統計学的に有意の差は認められなかった。

D. 一般状態に対する効果

PSP 試験、血清 BUN、クレアチニン、電解質に対する薬剤投与の影響を Table 12 に、黄だん指数、s-GOT、s-GPT、ZTT、TTT、Al-P-ase を中心としてみた肝機能に対する影響について Table 13 に、さらに血液像に対する影響について Table 14 に示した。

Table 14. 血液所見の推移

() は正常値よりの増減がそのまま維持しているもの

		正 常		正 常 化		減 少		増 大				正 常		正 常 化		減 少		増 大	
		F	C	F	C	F	C	F	C			F	C	F	C	F	C	F	C
赤血球	投与前	52	57			10	4	2	3	好塩球	投与前	42	39						
	4 日目										4 日目								
	8 日目	44	52	4	3	1 (6)	1 (2)		(1)		8 日目	32	32					2	1
白血球	投与前	42	41			5	5	17	18	好酸球	投与前	57	34			3	4	1	1
	4 日目										4 日目								
	8 日目	33	31	13	14	6 (1)	6 (3)	(2)	1 (4)		8 日目	27	28	3	4	1 (1)	1	1	
ヘモグロビン	投与前	50	55			12	7	2	2	好中球	投与前	26	23			2	3	14	13
	4 日目										4 日目								
	8 日目	38	49	4	6	2 (7)	1 (2)	1 (1)			8 日目	18	16	5	6	6 (1)	6 (1)	1 (3)	(4)
ヘマトクリット	投与前	53	60			11	4			リンパ球	投与前	28	30			9	4	5	5
	4 日目										4 日目								
	8 日目	42	53	3	1	2 (6)	1 (3)				8 日目	18	19	7	6	(1)	1	(2)	6 (1)
蛋白	投与前	56	55			3	4	3	5	単核球	投与前	30	25			11	13	1	1
	4 日目										4 日目								
	8 日目	45	46	2	8	1 (3)	2 (1)	(1)			8 日目	19	17	3	4	5 (6)	5 (5)	1	2

Table 15. 総合判定の比較

		効 果					検 定			有 効 率 (著効、有効%)	備 考
		著 効	有 効	やや 有 効	無 効 (悪化)	計	NDF	χ^2	S		
4 日目	FOM	13	29	14	9	65	3	3.438	(-)	FOM 64.6%	副作用 (8 日目) ありなし FOM 9 56 CEX 7 58 (NDF=1 $\chi^2=0.139$ N.S.)
	CEX	13	32	17	3	65				CEX 69.2%	
	計	26	61	31	12	130					
8 日目	FOM	31	18	9	7	65	3	3.347	(-)	FOM 75.4%	菌交代 (8 日目) ありなし FOM 5 60 CEX 4 61 NDF=1 $\chi^2=2.504$ N.S.)
	CEX	36	21	5	3	65				CEX 87.7%	
	計	67	39	14	10	130					

<副作用の内容>

	食思不振	胃部痛	悪心	悪心・ 嘔吐	不快感	下痢	GOT GPT Al-P	上昇	モイレ上昇	計
FOM	1	1	1	1	1	1				9
CEX			2				4	1		7

s-GOT, s-GPT, 黄だん指数の上昇が両群の一部にみられ、Al-P-ase の上昇が主に CEX 群にみられたが、その他の項についてはとくに大きな影響は認められなかった。また白血球分画、好中球の減少とリンパ球の上昇傾向がわずかにうかがえたほか、単核球の変動が一部にみられていた。

E. 総合判定

前述の尿中細菌、尿所見、一般状態に対する効果を総合して判定した各薬剤の尿路感染症に対する臨床的な総合効果の比較は Table 15 に示したとおりである。著効、有効、やや有効および無効（悪化を含む）の4段階に評価して両群の有意差を検定すると、薬剤投与後4日目および8日目のいずれの時点においても両薬剤間に有意の差は認められなかった。

これらの結果から臨床的な有効率（総合判定で著効または有効と判定されたものの出現率）を算出すると、投与後4日目では FOM 群64.6%、CEX 群69.2%となるが、8日目では前者で75.4%、後者で87.7%と後者に見かけ上やや多い結果が得られた。しかしこれらの場合でも χ^2 検定法を用いると統計学的には95%の信頼度で有意差は認められなかった。

F. 副作用について

厳密な問診により聴取しえた副作用と思われるもの、および臨床検査上副作用と考えられる所見を示したのが Table 15 の下段である。FOM 群で9例（13.8%）、CEX 群で7例（10.8%）になんらかの症状がみられている。しかしこれらがすべて薬剤投与の影響によるものであるという確証は得られなかった。また

これらはすべて一過性で、副作用のため薬剤の投与を中止したり他の治療を要するほどの重篤なものはみられていない。さらに統計学的にも両群の間には副作用発現に関しての有意差は認められなかった。

なお薬剤投与により投与前尿中にみられた細菌の一部は菌交代を起こしたが、これは統計学的に両群の間に有意差のある現象ではなかった。

以上のような総合判定に対して薬剤の種々の臨床効果がそれぞれどの程度影響を与えているかをみるために、薬剤投与後4日目および8日目の結果について再度 Wilcoxon の順位和検定をおこなってみた。その結果は Table 16 および Table 17 に示すとおりである。

投与後4日目では、検定したすべての項目に関して両群間に有意差がみられず、したがって総合判定または臨床的有效率に関しても全く有意の差または絶対値上の差がみられていない。しかし8日目の結果に関しては膿球の減少に関して FOM 群と CEX 群に95%の信頼度でわずかながら有意差が認められ、このことが8日目の臨床的有效率の絶対値にいちおうの差をつくり出したものと思われた。しかし前述のように Table 11 の膿球の変化を精細にみると、4日目で膿球の消失したものと全くみられなかったものの総和は FOM 群で39例、CEX 群で33例と前者に多く、8日目にはそれらは44例および50例になっている。またこのような変化の裏づけとなる要因の1つである尿中細菌の種類および菌数、薬剤感受性などはいずれも4日目ないし8日目で両群の間に有意の差のないことも明

Table 16. Wilcoxon の順位和検定（その1：4日目）

項	投与群	悪化	不変	減少	著減	消失	計	t_0	S
細菌	FOM		6	4	4	34	48	1.820	(-)
	CEX		5	2		47	54		
膿球	FOM	1	11	9	5	37	63	0.469	(-)
	CEX	1	10	7	13	31	62		
血尿	FOM	1	5	6	4	22	38	0.503	(-)
	CEX	1	8	5	2	22	38		
混濁	FOM		9	13	8	29	59	1.093	(-)
	CEX	3	5	11	4	38	61		
主訴	FOM		6	17	19	23	65	0.212	(-)
	CEX		4	18	22	19	63		
発熱	FOM		1	4	5	14	24	0.812	(-)
	CEX		2	2	1	15	20		
総合効果	FOM		9	14	29	13	65	0.662	(-)
	CEX		3	17	32	13	65		

Table 17. Wilcoxon の順位和検定 (その2: 8日目)

項	投与群	悪化	不変	減少	著減	消失	計	to	S
細菌	F O M	3	10	1		6	20	0.714	(—)
	C E X	6	2	2		4	14		
膿球	F O M	1	8	4	1	8	22	2.060	(+) (95%)
	C E X	2	5	2	1	22	32		
血尿	F O M	3	2	4	1	7	17	0.459	(—)
	C E X	2	3	3		9	17		
混濁	F O M	1	5	3	3	13	25	0.380	(—)
	C E X	3	3	3		16	25		
主訴	F O M	1	4	6	4	22	37	1.425	(—)
	C E X		1	7	3	30	41		
発熱	F O M		1	1	1	6	9	0.757	(—)
	C E X				1	5	6		
総合効果	F O M		7	9	18	31	65	1.336	(—)
	C E X		3	5	21	36	65		

らかである。したがって膿球の消失程度は投与薬剤の直接的な影響と考えられ、それが FOM 群では投与初期に強く出現したため、このような症例の大部分が 8 日目検定では除外され、数字上の見かけの差が現われたものと思われる。これと同様の現象が 8 日目総合判定についてもいえるので、臨床の有効率の見かけ上の数値差が得られたものと思われる。したがって総合的に判定された結果は両薬剤間に統計学的な有意差を示すほどではなかった。

考 察

FOM はユニークな構造をもつ低分子化合物の抗菌剤で、その抗菌作用に関しては諸家の報告がみられている²⁻⁵⁾。尿路感染症に対してもいくつかの治験がみられるが^{6,7)}、二重盲検法を用いて他種の抗菌剤と薬効を比較した報告はみられない。そこで今回われわれは泌尿器科領域における急性単純性尿路感染症を対象として FOM の治療効果を CEX を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

二重盲検法を用いる際には対象とする症例が両薬剤間でできるだけ均一であり偏りが無いことが要求される。この点今回の試験では多くの調査項目について症例の特性を分析したが、じゅうぶん満足すべきものであった。

薬効比較における第二の問題は効果判定の客観性である。われわれはすでに尿路感染症に対する抗菌物質の薬効判定に関し、一定の方式と基準を報告しているが^{8,9)}、これらはいずれも多彩な尿路感染症全体に対

する評価法であり、今回のような急性単純性尿路感染症を中心とした場合には必ずしも適切でないことが予想された。そこで今回は原則的には従前の方法と同様に、尿中細菌、尿所見、および一般状態に対する効果をまず独立に判定したうえで、それらの結果から総合効果を判定するという方式をとったが、それぞれの独立した範疇での効果判定には今回新しく作成した判定基準を用いた。

その結果、急性単純性尿路感染症に対しては 4 段階評価法にもとづく検定の結果では FOM と CEX との間には有意の治療効果に関する差は見いださなかった。さらに臨床的な方法としての 2 段階評価法を用いても同様の結果が得られた。これらのことは薬剤投与後 4 日目でも 8 日目でも同様であったが、後者の検定に用いた有効率の実数値からみると 8 日目判定では CEX のほうがやや上まわる値を示していた。この点について吟味したところ、Table 17 に示した膿球に対する効果の見かけ上の数値の差がかなり意味を有していることがわかった。しかしこのような実数値間の差は前述のごとく集計法による見かけの差であり、臨床的のみならず統計学的にも有意の差がなく、いずれの薬剤もじゅうぶんに高い有効率を示しているといえる。

4 日目判定と 8 日目判定との臨床的な有効率の実数の差については両薬剤とも後者の有効率が高かったが、これは前述のごとく臨床的にも統計学的にも有意の差であるとは考えられず、しかもこの傾向に関しては両薬剤間に差は認められなかった。したがって両薬

剤とも1日投与量が今回のような条件であれば7日間投与したほうが望ましいと思われる。

従来の報告によると¹¹⁻¹⁵⁾、CEXの急性単純性尿路感染症に対する治療効果は82~100%と報告されている。今回われわれの成績はそれをやや下まわっているが、これは判定基準の問題もあり、臨床的には今回の成績はかなり高い有効率と考えなければならない。しかし西浦ら¹⁰⁾は急性単純性膀胱炎の自然治癒率は約25%と報告しているので、今回の成績はこれに近い自

然治癒の可能性を含んでいると考える必要があろう。

一方われわれがすでに述べているように⁸⁾、抗生物質の尿路感染症に対する治療効果は、尿中細菌に対する抗菌効果とともに、尿路組織の炎症性反応に対する消炎効果の2要素から発展したもので、前者は尿中細菌の消長から、また後者は尿所見、とくに膿球の消長からある程度判定しうる。

今回の成績のうち尿中細菌の薬剤感受性の変化に関してはTable 18 および Table 19 に示したとおりで

Table 18. 尿中細菌の感受性の変化 (その1: FOM 群)

薬剤名	投 与 前							4 日 目							8 日 目						
	Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	計	Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	計	Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	計
AB-Pc	8/18	0/3	2/0	1/0	3/15	14/36	1/0	1/2	1/1	2/0		0/6	5/9		3/1	0/1	2/0		0/6	5/8	
CB-Pc	4/19	0/3	1/1	0/1	3/15	8/39	1/0	0/2	1/1	2/0	0/1	0/6	4/10		2/2	0/1	1/0		0/6	3/9	
SM	4/19	0/3	2/0	0/1	1/14	7/37	0/1	1/0	0/2	1/1	0/1	0/6	2/11		2/1	1/0	0/2		1/5	4/8	
KM	2/24	0/3	2/0	0/1	0/18	4/46	0/1	1/2	0/2	1/1	0/1	0/6	2/13		2/2	1/0	0/2		0/6	3/10	
GM	0/26	0/3	0/2	0/1	0/18	0/50	0/1	0/3	0/1	0/2	0/1	0/6	0/14		0/4	0/1	0/2		0/6	0/13	
TC	12/14	2/1	2/0	0/1	0/18	16/34	0/1	1/2	1/1	1/1	1/0	0/6	4/11		2/2	1/0	0/2		1/5	4/9	
CL	0/24	2/1	1/1	0/1	4/8	7/35		0/3	1/1	0/2		1/1	2/7		1/3	0/1	0/2		2/0	3/6	
NA	4/19	3/0	0/2		5/5	12/26		2/1	1/1	0/2		2/0	5/4		4/0	1/0	0/2		2/0	7/2	
CEX	3/18	1/2	1/1	1/0	1/15	7/36	1/0	0/3	1/1	1/0	0/1	1/5	4/10		2/2	0/1	0/1		2/4	4/8	
FOM*						14/37							7/6							8/3	

(註) 分子: 非感受性菌株数 (ディスク感受性が⊖又は⊕のもの) (FOMは阻止帯が10 mm以下のもの)

分母: 感受性菌株数 (ディスク感受性が⊕又は⊗のもの) (FOMは阻止帯が11 mm以上のもの)

Table 19. 尿中細菌の感受性の変化 (その2: CEX 群)

薬剤名	投 与 前							4 日 目							8 日 目						
	Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	計	Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	計	Ps.aer.	E.coli	Prot.	Kleb.	Citro.	その他	計
AB-Pc	11/23		3/0	2/0	3/10	19/33	1/0	0/4		1/0		0/1	2/5	2/0	1/4		0/1		2/1	5/6	
CB-Pc	10/24		3/1	1/1	0/12	14/38	1/0	1/3		1/0		0/1	3/4	2/0	2/2		0/1		2/0	6/3	
SM	5/26		3/1	1/1	2/11	11/39	0/1	1/3		1/0		1/0	3/4	0/1	2/3		1/0		1/1	4/5	
KM	3/31		1/2	0/2	1/12	5/47	1/0	1/3		1/0		0/1	3/4	1/0	2/3		0/1		1/1	4/5	
GM	3/31		0/4	0/2	0/13	3/50	0/1	0/4		0/1		0/1	0/7	0/2	0/5		0/1		1/2	1/10	
TC	16/17		2/2	2/0	1/12	21/31	1/0	2/2		1/0		1/0	5/2	2/0	2/3		0/1		1/2	5/6	
CL	4/29		1/3	0/2	6/2	11/36	0/1	2/2		0/1		0/1	2/5	2/0	1/4		1/0		1/0	5/4	
NA	6/24		1/3	0/2	4/3	11/32	1/0	1/4		1/0		0/1	3/5	2/0	2/3		0/1		1/0	5/4	
CEX	6/24		3/1	1/0	0/12	10/37	1/0	1/4		1/0			3/4	2/0	1/3				0/1	3/4	
FOM						12/43							4/3							3/7	

(註) 分子: 非感受性菌株数 (ディスク感受性が⊖又は⊕のもの) (FOMは阻止帯が10 mm以下のもの)

分母: 感受性菌株数 (ディスク感受性が⊕又は⊗のもの) (FOMは阻止帯が11 mm以上のもの)

あるが、両薬剤ともとくに耐性菌を増加させる傾向は認められず、菌交代に関しても Table 15 のごとく比較的少数であり、かつ両薬剤間の差も認められなかった。このことと Table 20 および Table 21 に示した感受性菌の消長からみても両薬剤はともに同程度に尿

中細菌に対して抗菌的に作用していることが考えられた。

次に臨床的な有効例、すなわち総合判定上の著効または有効例について、いくつかの項目ごとに両薬剤の効果と比較した。その結果は Table 22 のとおりであ

Table 20(A). 投与前 FOM 感受性と 4 日目尿中細菌の変化

投与群	FOM感受性	出現または不変	減少または著減	陰 性 化	菌 交 代	一部出現 一部不変	な し	計
FOM	⊖	4	1	4	1	0		10
	⊕	2	7	28	3	1		41
CEX	⊖	1	0	4	0	0		5
	⊕	4	2	40	2	0		48

(B). 4 日目 FOM 感受性と 8 日目尿中細菌の変化

FOM	⊖	5	0	1	0			6
	⊕	3	1	2	1			7
CEX	⊖	0	0	0	0			0
	⊕	2	1	3	0			6

(C). 投与前 FOM 感受性と 8 日目尿中細菌の変化

FOM	⊖	5	0	1	0		3	9
	⊕	8	1	3	1	1*	23	37
CEX	⊖	0	0	0	0		3	3
	⊕	7	2	5	1	1*	33	49

* 菌交代、出現

Table 21(A). 投与前 CEX 感受性と 4 日目尿中細菌の変化

投与群	CEX感受性	出現または不変	減少または著減	陰 性 化	菌 交 代	一部出現 一部不変	な し	計
FOM	⊖	2	2	3	1	1		9
	⊕	4	6	25	2	0		37
CEX	⊖	2	0	10	0	0		12
	⊕	3	2	33	1	0		39

(B). 4 日目 CEX 感受性と 8 日目尿中細菌の変化

FOM	⊖	2	0	0	0			2
	⊕	6	1	3	1			11
CEX	⊖	1	1	0	0			2
	⊕	1	0	3	0			4

(C). 投与前 CEX 感受性と 8 日目尿中細菌の変化

FOM	⊖	4	1	0	1		2	8
	⊕	8	0	5	0	1*	21	35
CEX	⊖	1	0	0	1		8	10
	⊕	3	2	5	0	1*	28	39

* 菌交代、出現

る。すなわち種々の条件別にみても両薬剤の効果には有意の差がみられなかった。

まず Table 23 をみると、FOM 群については8日目総合判定と膿球減少度とは明らかな単相関を示し、また尿中細菌の種類と感染病期の2者を固定して検討した総合判定と膿球減少度、およびこれらすべての4因子の間には明らかな偏相関および重相関が存在することが認められた。CEX 群については総合判定と膿球減少度のほかに総合判定と感染病期または尿中細菌の種類と膿球減少度との間にも単相関が成立し、さら

に尿中細菌の種類と膿球減少度を固定してみた総合判定と感染病期との間に偏相関が、またこれらすべての因子の間に重相関が認められた。

これら因子のうち感染病期を尿路通過障害の有無に置き換えてみたのが Table 24 であるが、FOM 群では膿球減少度と通過障害の有無との間に単相関が成立した以外に、尿中細菌の種類および通過障害の有無を固定してみた場合に総合判定と膿球減少度との間に偏相関が、また全因子間に重相関が認められた。CEX 群では膿球の減少度に対して尿中細菌の種類と総合判

Table 22. 著効、有効例についての検討

項 目	NDF	χ^2	S	項 目	NDF	χ^2	S
1 男 女 の 性 別	1	0.089	(-)	12 感 染 症 診 断 名	2	0.783	(-)
2 入 院 ・ 外 来	1	1.398	(-)	13 基 礎 疾 患 診 断 名	7	6.778	(-)
3 急 性 ・ 慢 性	1	0.400	(-)	14 投 与 前 の 菌 種	3	1.541	(-)
4 通 過 障 害 の 有 無 と 期 間	2	0.230	(-)	15 投 与 前 の 菌 名	6	8.561	(-)
5 カ テー テ ル の 有 無	1	(不能)*		16 投 与 前 の 菌 数	3	1.217	(-)
6 感 染 部 位	6	3.343	(-)	17 4 日 目 の 菌 名	3	2.548	(-)
7 薬 剤 投 与 期 間	1	(不能)*		18 4 日 目 の 細 菌 変 動	3	3.050	(-)
8 併 用 薬 剤	4	6.191	(-)	19 8 日 目 の 菌 名	4	4.348	(-)
9 主 な 排 尿 症 状	6	3.099	(-)	20 8 日 目 の 細 菌 変 動	5	3.336	(-)
10 主 な 尿 所 見	10	3.019	(-)	21 投 与 前 の FOM 感 受 性	1	2.409	(-)
11 期 間 中 の 検 査	5	3.992	(-)	22 投 与 前 の CEX 感 受 性	1	0.232	(-)

* 例数不足のため検定不能

Table 23. 各群における相関関係 (その1)

項 目	FOM 群 (N=18)			CEX 群 (N=28)		
	記 号	係 数	S	記 号	係 数	S
単 相 関	R12	0.333	(-)	R12	-0.062	
	R13	-0.671	**⊕	R13	-0.420	*⊕
	R23	-0.418	(-)	R23	0.435	*⊕
	R14	0.200	(-)	R14	0.609	**⊕
	R24	0.027	(-)	R24	0.278	
	R34	0.149	(-)	R34	-0.118	
偏 相 関	R12・34	0.043	(-)	R12・34	-0.112	
	R23・14	-0.283	(-)	R23・14	0.417	
	R13・24	-0.681	*⊕	R13・24	-0.352	
	R24・13	0.073	(-)	R24・13	0.357	
	R14・23	0.045	(-)	R14・23	0.616	*⊕
	R34・12	0.394	(-)	R34・12	0.013	
重 相 関	R	0.737	*⊕	R	0.707	**⊕

(註)

(i) R12…X1とX2の単相関

(e) R12・34…X3, X4 を固定した時の
X1とX2の相関(偏相関)

(-) *⊕……信頼度 95%で有意

**⊕……信頼度 99%で有意

(=) X1: 8日目総合効果(著効+有効/やや有効 +無効)

X2: 投与前 菌名(E. coli, Proteus, その他)

X3: 8日目膿球(不変、減少/著減、消失)

X4: 病期(急性/慢性)

定との間に単相関が認められたのみであった。

同様にして前3項とカテーテルの有無についてみると、Table 25 のように、FOM 群では総合判定と膿球減少度に単相関が、また尿中細菌の種類とカテーテルの有無を固定した場合に総合判定と膿球減少度との間に偏相関が、さらに全因子間に重相関が認められた。

CEX 群では総合判定と膿球減少度との間以外に尿中細菌の種類と膿球減少度、およびカテーテルの有無と総合判定との間にも単相関が成立し、さらに全因子間にも重相関が存在することが認められた。

さらに第3項と基礎疾患の有無については、Table 26 のごとく、FOM 群では総合判定と膿球減少度との間に単相関が、また尿中細菌の種類と基礎疾患とを

Table 24. 各群における相関関係 (その2)

項 目	F O M 群 (N=18)			C E X 群 (N=28)		
	記 号	係 数	S	記 号	係 数	S
単 相 関	R 1 2	0.333	(-)	R 1 2	-0.062	(-)
	R 1 3	-0.671	**⊕	R 1 3	-0.420	*⊕
	R 2 3	-0.418	(-)	R 2 3	0.435	*⊕
	R 1 4	-0.060	(-)	R 1 4	-0.236	(-)
	R 2 4	-0.415	(-)	R 2 4	-0.309	(-)
	R 3 4	0.535	*⊕	R 3 4	0.0	
偏 相 関	R 1 2・3 4	0.233	(-)	R 1 2・3 4	0.064	(-)
	R 2 3・1 4	0.004	(-)	R 2 3・1 4	0.442	(-)
	R 1 3・2 4	-0.737	**⊕	R 1 3・2 4	-0.415	(-)
	R 2 4・1 3	-0.327	(-)	R 2 4・1 3	-0.319	(-)
	R 1 4・2 3	0.514	(-)	R 1 4・2 3	-0.225	(-)
	R 3 4・1 2	0.632	(-)	R 3 4・1 2	0.046	(-)
重 相 関	R	0.773	**⊕	R	0.484	(-)

(註)

(イ) }
(ロ) } Table 23に同じ
(ハ) }

(=) X1: 8日目総合効果
X2: 投与前菌名
X3: 8日目膿球
X4: 通過障害の有無

Table 25. 各群における相関関係 (その3)

項 目	F O M 群 (N=18)			C E X 群 (N=28)		
	記 号	係 数	S	記 号	係 数	S
単 相 関	R 1 2	0.333	(-)	R 1 2	-0.062	(-)
	R 1 3	-0.671	*⊕	R 1 3	-0.420	*⊕
	R 2 3	-0.418	(-)	R 2 3	0.435	*⊕
	R 1 4	-0.395	(-)	R 1 4	-0.471	*⊕
	R 2 4	-0.274	(-)	R 2 4	0.132	(-)
	R 3 4	0.0	(-)	R 3 4	0.304	(-)
偏 相 関	R 1 2・3 4	-0.101	(-)	R 1 2・3 4	0.160	(-)
	R 2 3・1 4	-0.376	(-)	R 2 3・1 4	0.443	(-)
	R 1 3・2 4	-0.711	*⊕	R 1 3・2 4	-0.362	(-)
	R 2 4・1 3	-0.308	(-)	R 2 4・1 3	0.064	(-)
	R 1 4・2 3	-0.536	(-)	R 1 4・2 3	-0.402	(-)
	R 3 4・1 2	-0.459	(-)	R 3 4・1 2	0.091	(-)
重 相 関	R	0.781	**⊕	R	0.569	*⊕

(註)

(イ) }
(ロ) } Table 23に同じ
(ハ) }

(=) X1: 8日目総合効果
X2: 投与前菌名
X3: 8日目膿球
X4: カテーテルの有無

固定してみたときに総合判定と膿球減少度との間に偏相関が、さらに全因子の間に重相関が認められた。CEX 群では総合判定と膿球減少度との間のほかに尿中細菌の種類と膿球減少度および総合判定と基礎疾患との間に単相関が、また全因子間に重相関が認められた。

同様にして前3項と8日目における主訴の変化との関係についてみると、Table 27 のごとく、FOM 群では各因子間にそれぞれ単相関が認められたが、2因子群間の偏相関はみられず、全因子間には重相関が認められた。CEX 群では各因子間の単相関の成立はFOM 群に比してやや少数であったが、膿球減少率と

Table 26. 各群における相関関係 (その4)

項 目	FOM群 (N=18)			CEX群 (N=28)		
	記 号	係 数	S	記 号	係 数	S
単 相 関	R 1 2	0.333	(-)	R 1 2	-0.062	(-)
	R 1 3	-0.671	*⊕	R 1 3	-0.420	*⊕
	R 2 3	-0.418	(-)	R 2 3	0.435	*⊕
	R 1 4	0.395	(-)	R 1 4	0.417	*⊕
	R 2 4	0.274	(-)	R 2 4	-0.062	(-)
	R 3 4	0.0		R 3 4	-0.194	(-)
偏 相 関	R 1 2・3 4	-0.101	(-)	R 1 2・3 4	0.149	(-)
	R 2 3・1 4	-0.376	(-)	R 2 3・1 4	0.451	(-)
	R 1 3・2 4	-0.711	*⊕	R 1 3・2 4	-0.402	(-)
	R 2 4・1 3	0.308	(-)	R 2 4・1 3	-0.033	(-)
	R 1 4・2 3	0.536	(-)	R 1 4・2 3	0.377	(-)
	R 3 4・1 2	0.459	(-)	R 3 4・1 2	-0.005	(-)
重 相 関	R	0.781	**⊕	R	0.555	*⊕

(註)

(f)
(g)
(h)

Table 23 に同じ

(=) X 1 : 8 日目総合効果
X 2 : 投与前菌名
X 3 : 8 日目膿球
X 4 : 基礎疾患の有無

Table 27. 各群における相関関係 (その5)

項 目	FOM群 (N=17)			CEX群 (N=27)		
	記 号	係 数	S	記 号	係 数	S
単 相 関	R 1 2	-0.515	*⊕	R 1 2	-0.238	(-)
	R 1 3	-0.633	**⊕	R 1 3	-0.497	**⊕
	R 2 3	0.554	*⊕	R 2 3	0.181	(-)
	R 1 4	-0.648	**⊕	R 1 4	-0.904	**⊕
	R 2 4	0.708	**⊕	R 2 4	0.455	*⊕
	R 3 4	0.783	**⊕	R 3 4	0.421	*⊕
偏 相 関	R 1 2・3 4	-0.109	(-)	R 1 2・3 4	0.472	(-)
	R 2 3・1 4	-0.029	(-)	R 2 3・1 4	0.144	(-)
	R 1 3・2 4	-0.266	(-)	R 1 3・2 4	-0.329	(-)
	R 2 4・1 3	0.488	(-)	R 2 4・1 3	0.586	*⊕
	R 1 4・2 3	-0.221	(-)	R 1 4・2 3	-0.907	**⊕
	R 3 4・1 2	0.566	(-)	R 3 4・1 2	-0.144	(-)
重 相 関	R	0.683	*⊕	R	0.933	*⊕

(註)

(f)
(g)
(h)

Table 23 に同じ

(=) X 1 : 8 日目総合効果
X 2 : 8 日目細菌効果 (不変、減少/著減、消失)
X 3 : 8 日目膿球
X 4 : 8 日目主訴 (不変、減少/著減、消失)

総合判定または尿中細菌効果を固定してみた場合の尿中細菌と主訴の変化および主訴の変化と総合判定との間には偏相関が、また全因子間に重相関が認められた。

これらの結果を総合して簡単に図示すると Fig. 2 のようになる。単相関関係では両群とも総合判定と膿球減少度との間に明かな関係がみられ、CEX 群では尿中細菌と膿球減少との間にも同様の関係がみられていた。しかし 8 種の要因のうち 2 種を固定してみた偏相関では FOM 群では総合判定と膿球減少度との関係について尿中細菌と病期、通過障害の有無、カテーテルの有無、基礎疾患の有無などとの関係がある程度関与しているのに対し、CEX 群では明かな関係を示すものが少なかった。これらのことより、上記 8 因子はともに尿路感染症の病態に複雑な関与を示すこ

とが推定されるが、これに対して治療薬剤の効果が加味された場合にはとくに膿球の減少、すなわち尿路炎症の消褪程度が総合効果に強く影響を与えるであろうことが考えられた。

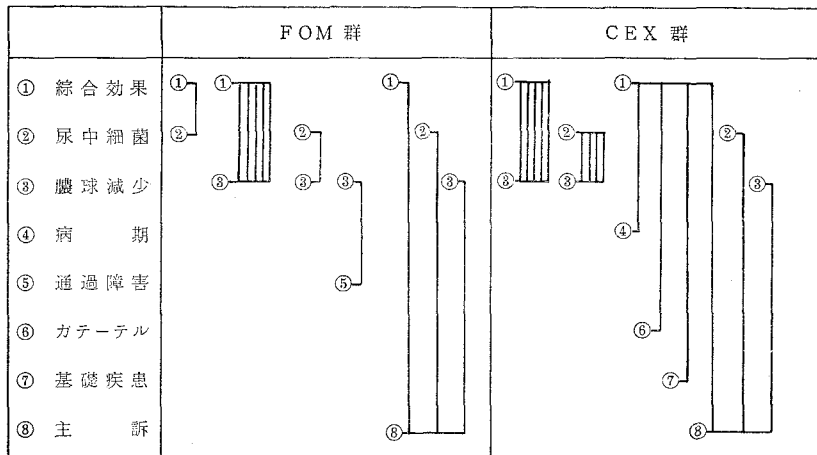
結 語

東北および静岡地区の 20 機関で、外来または入院患者のうち急性単純性尿路感染症 132 例を対象に FOM と CEX の薬効を二重盲検法を用いて比較検討した。

初回投与後来院しなかった 2 例（FOM 群および CEX 群各 1 例）の脱落例を除き 130 例を検討したが、FOM 1 日 2,000 mg 経口投与、CEX 1 日 1,000 mg 経口投与（各 4 分服、3～7 日間）の結果次のような成績を得た。

1) 対象とした症例群の間には成績判定の妨げにな

(I) 単 相 関



(II) 偏 相 関

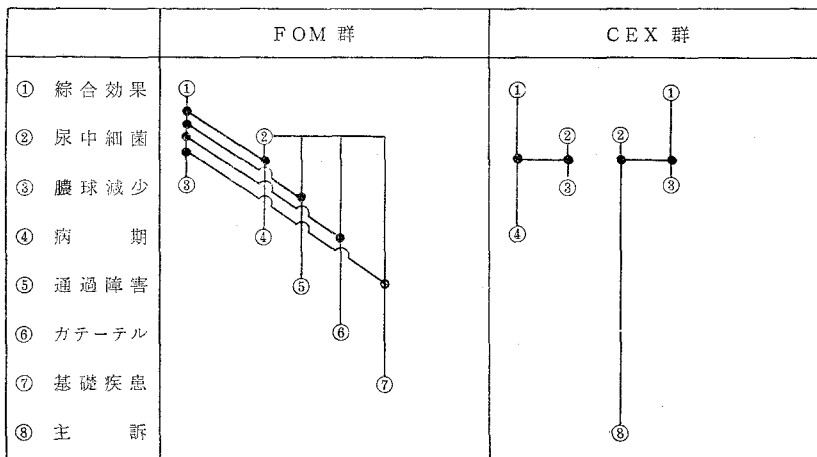


Fig. 2. 各群における相関関係の表示

るような特性の偏りは認められず、薬剤の割り付けは合理的であった。

2) まず尿中細菌、尿所見、一般状態に対する各薬剤の効果を判定し、その結果総合効果を判定したが、その成績は両剤の間に統計学的に有意の差は認められなかった。

3) 総合判定効果に影響をおよぼすと思われる各種の因子について、 χ^2 検定、Wilcoxon の順位和検定、単相関、偏相関または重相関分析をおこなったが、とくに両剤の間にみるべき差は認められなかった。

4) 副作用は FOM 群で軽い消化器系愁訴が 6 例に、また血清 transaminase 値の軽度上昇が 3 例に認められた。CEX 群では悪心 2 例、血清transaminase 値の軽度上昇 4 例、黄だん指数上昇 1 例がみられた。これらはいずれも当該薬剤による直接的な副作用である証明はなしであったが、いずれも一過性であり、薬剤投与の中止、特別な治療などは要しなかった。

5) 以上の結果から FOM は CEX と同等の薬効があるものと考えられた。

なお供用薬剤は明治製薬 k. k. より提供を受けたものである。

文 献

- 1) Stapley, E. O. et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy-1969, 284, 1969.
- 2) Hendlin, D. et al.: *ibid.*, 297, 1969.
- 3) Zimmerman, S. B. et al.: *ibid.*, 303, 1969.
- 4) Kathrine Miller, A. et al.: *ibid.*, 310, 1969.
- 5) Foltz, E. L. et al.: *ibid.*, 316, 1969.
- 6) Williams, J. et al.: *ibid.*, 327, 1969.
- 7) Barnett, J. A. et al.: *ibid.*, 349, 1969.
- 8) 穴戸仙太郎：泌尿紀要, 18: 160, 1972.
- 9) 穴戸仙太郎・ほか：泌尿紀要, 21: 139, 1975.
- 10) 西浦常雄・ほか：泌尿紀要, 16: 185, 1970.
- 11) 三浦研也・ほか：泌尿紀要, 16: 242, 1970.
- 12) 増田富士男・ほか：泌尿紀要, 16: 413, 1970.
- 13) 柏井浩三・ほか：泌尿紀要, 16: 315, 1970.
- 14) 百瀬俊郎・ほか：泌尿紀要, 15: 531, 1970.
- 15) 石神襄次・ほか：泌尿紀要, 15: 587, 1970.

(1975年10月31日受付)