

尿路感染症に対する抗菌剤の効果の臨床評価

(脊損患者の尿路感染症 第2報)

関東労災病院泌尿器科 (部長: 近藤 賢博士)

近 藤 賢

CLINICAL EVALUATION OF ANTIMICROBIAL AGENTS ON THE URINARY TRACT INFECTIONS

(URINARY TRACT INFECTIONS IN PARAPLEGICS: II)

Masaru KONDO

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa

(Chief: Masaru Kondo, M. D.)

Our clinical evaluation on the effectiveness of nalidixic acid in treating chronic urinary infections was poor and so different from the general opinions that it seemed to require considerations from various angles.

Nalidixic acid was not so active to Gram-negative organisms, although it had been called to be very sensitive in many papers. To understand such opinions, two reasons had to be considered. The first was the difference between the standards based on blood or urinary concentration to decide the sensitivity of urinary bacteria. The former was the better standard than the latter. The second was the rapid development of resistance to nalidixic acid. This characteristic was fatal clinically.

Data on the concentrations of nalidixic acid in blood and urine by bioassay and chemical assay suggested its difficult absorption and high inactivation in vivo.

Considering above facts, clinical evaluation of nalidixic acid on urinary infections would be expected to be poor. Many papers, however, have reported as excellent drug uniformly. What is the reason why such contradiction does occur? It may depend on little attention to the characteristics of urinary infections. That is, acute urinary infection uncomplicated by structural abnormalities of the urinary tract so often subsides spontaneously that the efficacy of an antibacterial drug can be evaluated only by carefully conducted controls. Double blind method was recommended as one of the concrete methods.

I 緒 言

抗菌剤に対する感染菌の自然耐性および耐性獲得は感染症治療上の重要問題であり、そのために新しい抗菌剤がたえず開発されてきている。基礎的検討を了えて臨床評価を行なわねばならぬ新しい抗菌剤が数多くあり、そのためにそれらの臨床的検討を行なうことが日常診療の大きな部分を占めることさえある。このような

傾向は尿路感染症についても認められ、抗菌剤の効果判定は日常業務化し、機械的に行なわれている傾向も認められる。

一般論的に薬効の臨床評価がおちいりやすい過誤としては過大評価と過少評価とがある。そうして前者は不純な動機にもとづくことが多く、後者は実験上の失敗や集計方法の間違いにもとづくことが多い¹⁾といわれている。これら

の過誤におちいらぬために薬効の臨床評価には慎重な配慮が必要である。抗菌剤の尿路感染症に対する効果のような比較的明確にとらえ得ると考えられている効果についても、その評価に際しては一般論におけると同様に慎重な配慮が必要である。

われわれは尿路感染症の新しい治療薬といわれている nalidixic acid の臨床効果を脊損患者の慢性尿路感染症について評価する機会をもった。nalidixic acid は Leshner 等²⁾ により 1962 年に開発された新しい抗菌性化学療法剤であり、グラム陰性桿菌に強い抗菌力をもち、交叉耐性がなく、内服により消化管よりよく吸収され、主として腎より排泄され、その抗菌力は血中尿中によく移行し、従って尿路感染症のすぐれた治療薬であるといわれている。しかしわれわれの成績³⁾ によると、nalidixic acid はグラム陰性桿菌に抗菌力を常に発揮するとは限らず、抗生物質耐性菌に常に有効とはいえず、従来の抗生物質よりその細菌学的治癒率は劣り、その吸収障害、体内不活性化の可能性が強く、従って尿路感染症の治療薬としてすぐれているとは考えられない。われわれの評価は一般に認められている nalidixic acid の代表的特徴をすべて否定している。評価におけるこのような大きな差異が何にもとづくかを検討するために、まず nalidixic acid 耐性およびその耐性獲得に関し、また血中尿中濃度および回収率に関し、内外文献にもとづいて基礎的な考察を行った。次いでそれら基礎的事実と臨床成績との相関、矛盾を検討し、最後に尿路感染症に対する抗菌剤の効果を評価する際におこりやすい過誤およびそれを避けるための具体的注意について考察を試みた。

II 耐性の判定

抗菌剤は疾病に投与するのではなく、感性細菌の感染に投与するのが原則である。従って耐性薬剤投与は禁忌とされ、それを避けるために投与前の耐性検査の重要性が説かれている。尿路感染症においてもこの原則は強調されている。しかし尿路感染症には他の感染症にない特徴があり、そのために耐性の問題が他の感染症よりも複雑になっている。

抗菌剤の血中濃度は大量に投与するほど高くなるが、大量投与にともなう副作用があらわれてくる。従って耐性判定の基準は常用量内服時の血中濃度にもとづいて決められる。しかし尿路感染症においては常用量内服時の尿中濃度にもとづいて決められることもある。

a) 血中濃度

nalidixic acid の常用量は 1 回 0.5～2 g であり、毎 6 時間投与なので 1 日 2～8 g⁴⁻⁷⁾ といわれている。しかしわが国では大部分 1 日 2 g⁸⁻¹³⁾ (1 回 0.5 g) 投与であり、それよりも大量の投与は胃腸障害をおこすためにほとんど行なわれていない。従ってわが国で耐性判定の基準として意味をもつ nalidixic acid の血中濃度は 500mg/回投与時のものである。

nalidixic acid 血中濃度 (bioassay) の報告は 1 回 1 g 以上投与の場合が多い。500mg 投与 2 時間後の血中濃度を生亀¹⁴⁾ は 9.0mcg/ml、金沢¹⁵⁾ は 13mcg/ml と報告している。また 1 g 投与時の血中濃度は Froelich⁹⁾ によれば 1 時間後に 11.7mcg/ml、3 時間および 6 時間後には測定不能、清水¹⁶⁾ によれば 2 時間後に 7mcg/ml、生亀¹⁴⁾ によれば 2 時間後に 14.2mcg/ml である。

b) 尿中濃度

nalidixic acid 500mg 内服後の尿中濃度は Peitz⁹⁾ によれば 4 時間では 44.5mcg/ml、4～8 時間では 56.2mcg/ml である。生亀¹⁴⁾ は nalidixic acid 1g と重曹 4 g 併用投与で尿中濃度は nalidixic acid 1g 単独投与時の約 2 倍になったとし、その併用投与後の尿中濃度は 2 時間では 22.5mcg/ml、3 時間では 19mcg/ml と報告している。

連続投与時の尿中濃度については Froelich & Berberian⁹⁾ の報告があり、6 時間毎に 500mg 投与すると 70.3mcg/ml、それに同量の重曹を併用すると 74～164mcg/ml と約 2 倍になるという。

c) 耐性判定基準による差異

尿路感染症に用いる抗菌剤の耐性判定の基準を常用量使用時の血中濃度にするか、尿中濃度にするかで、耐性の発生頻度に大きな差異が生じてくる。

nalidixic acid 耐性も前者によれば MIC 6～14mcg/ml 以上、後者によれば MIC 22～70mcg/ml 以上となる。nalidixic acid がグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつという Lishmand & Swinney¹⁷⁾ は MIC 60 mcg/ml 以上を耐性としている。これは尿中濃度を基準にしていると考えられる。nalidixic acid がグラム陰性桿菌に抗菌力をもつとはいいい難いという Seneca¹⁸⁾ は MIC 12.5mcg/ml 以上を耐性としており、血中

濃度を基準にしていると考えられる。従ってLishman & Swinney の成績を Seneca の基準で判定すると耐性74%となり（第1表），nalidixic acid はグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつという結論は生れてこない

ことになる。また逆に Seneca の成績を Lishman & Swinney の基準で判定すると耐性0%となり（第1表），nalidixic acid はグラム陰性桿菌に抗菌力をもつとはいえないとは主張されなかった筈である。

第1表 Nalidixic Acid 耐性発生頻度

Lishman & Swinney 耐性基準		10mcg		30mcg	60mcg	耐 性
Lishman & Swinney 1963	100例	—	26 %	39%	17%	18 %
Barlow	1963 198例	70 %	14 %	3 %		11 %
松田	1965 36例	58 %	33 %	8 %		—
松下	1965 30例	—	53 %	30 %		16 %
近藤等	1966 165例	1.2%	21.2%	24.2%		53.3%
Seneca	1965 327例	12.2%	7.6%	80.1%		—
Seneca 耐性基準		～3.25mcg 6.25～12.5mcg		25～100mcg		耐 性 100mcg～

尿路感染症に対する抗菌剤の作用が血中濃度と尿中濃度の2面から考えられるという特徴は、耐性判定の基準を2重化し、その結果としてある抗菌剤がグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつという見解とほとんど抗菌力をもたないという逆の見解とを同時に成立させることになった。従って尿路感染症に使用する抗菌剤の耐性を論じる場合には、まずその判定基準を血中濃度にするか、尿中濃度にするかを明らかにすべきであり、抗菌力が強いあるいは耐性が強いというような漠然とした表現により先入観をつくることは避けるべきことといえよう。

d) 耐性判定の基準の優劣：

尿路感染菌の耐性判定の基準が抗菌剤の血中あるいは尿中濃度によること、およびそのいずれを選ぶかにより大きな差異の生ずることを述べた。そこで当然おきてくる問題は両者間の優劣である。

尿路感染症は尿路臓器の細菌感染にもとづく炎症性疾患である。尿中細菌の増減は尿路臓器の炎症性病変の消長と相応することが多いが、尿中細菌は尿路感染症ではなく、その1症状にすぎない。従って尿路感染症に対する抗菌剤の作用部位は組織乃至血液であって尿ではない。それ故耐性判定の基準は尿中濃度ではなく、血中濃度あるいは組織濃度であるべきである。

抗菌剤の尿中濃度は血中濃度よりもはるかに高いことが多いので、血中濃度を基準にして耐性判定を行なっておけば、尿中の細菌に対しては十二分の効果が発揮されることになる。逆に尿中濃度を基準にして判定を行なうと、尿路臓器の感染菌は尿中濃度よりもはるかに低い抗菌剤濃度の中で増殖し、耐性獲得の実験を

生体内で行なうことになる可能性が強い。従って耐性判定の基準は尿路感染症の場合でも血中濃度によるべきものと考えられる。

尿中濃度にもとづく判定を採用する根拠として、尿中細菌を減少させることは再感染の危険性を減らすから臨床的に無意味でない点があげられている。事実血中濃度にもとづく判定で耐性な薬剤を尿路感染症に投与しても効果が認められることがある。しかしこのような臨床成績が全て抗菌剤の効果であると考え、その作用機序を抗菌剤の高い尿中濃度に求めることは必ずしも適当ではない。後述するような生体の自然治癒過程をも考慮した後に判断すべきことで、尿中濃度による作用機序のみと上げるのは妥当とはいえない。

III 耐 性 獲 得

抗菌剤の耐性に関する問題は感染菌の自然耐性と、その使用による耐性獲得の2面をもっている。前者によりその抗菌剤の適応範囲がきまり、後者によりその臨床的寿命がきまってくる。

nalidixic acid はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持ち、グラム陰性桿菌感染を主とする尿路感染症を適応とするといわれている。この見解に疑問をもち、前章では耐性判定基準の2重性のもつ意義を検討した。すなわちグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつという見解は尿中濃度を基準とした報告にみられ、逆にほとんど抗菌力がないという見解は血中濃度を基準とした報告にみられた。耐性判定にいずれを基準とすべきかを考察し、血中濃度を基準にすべきであり、nalidixic acid はグラム陰性桿菌にほとんど抗菌力がないという見解

の方が妥当であるとした。しかし耐性判定基準の2重性のみでは説明しえない成績がある。すなわち尿路感染症菌の nalidixic acid MIC を報告者別に比較してみると、nalidixic acid がグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもっていると考えねばならぬような成績も存在している。尿中濃度による Lishman & Swinney の基準 (L. & S. と略記す) と血中濃度による Seneca の基準 (Sen. と略記す) で判定して、おのおの報告者の耐性発生頻度を算出した (第1表)。Barlow¹⁹⁾ (1963) は L. & S. で11%, Sen. で14%, 松田²⁰⁾ (1965) は L. & S. で0%, Sen. で8%が耐性である。松下²¹⁾ (1965) は L. & S. で16%, Sen. で46%, 著者等³⁾ (1966) は L. & S. で53%, Sen. で77%が耐性である。すなわち Barlow, 松田では耐性判定基準の如何によらず nalidixic acid がグラム陰性桿菌に強い抗菌力のあることを示している。しかし松下, Lishman & Swinney, Seneca および著者等では Barlow, 松田の成績にくらべ、いずれも MIC が高値にかたよる傾向を明らかに示している。このような耐性発生頻度の差異は、報告者による測定方法の相異によるとも考えうるが、nalidixic acid に対する耐性が短期間に強く獲得される可能性を示唆していると考えるべきであろう。

尿路感染症菌の nalidixic acid 耐性が急速に獲得されることは、本剤開発の初期から臨床的に認められ、細菌学的に確かめられていた。Buchbinder²²⁾等(1962)は nalidixic acid 投与を15例に行ない、そのうち4例に MIC 250mcg/ml 以上の耐性株を認め、さらに細菌学的実験でグラム陰性桿菌が nalidixic acid 耐性を段階的增加型 multiple step type のみでなく、飛躍的增加型 single step type でも獲得し、容易に MIC 1250mcg/ml の耐性株を得たと報告している。Barlow¹⁹⁾ (1963)は臨床的に nalidixic acid 投与例の15%に耐性獲得をみとめ、さらに細菌学的実験で大腸菌10株中6株に single step type の耐性獲得を認めている。また Seneca¹⁸⁾ (1965)は nalidixic acid 投与5日以内に大腸菌と変型菌が耐性株になるのを指摘している。

このように欧米では臨床的に耐性株を認め、次いで細菌学的実験により耐性獲得およびその型を確かめている。ところがわが国には臨床的には耐性株の発生はほとんど報告されておらず、それとは無関係に細菌学的実験のみが行なわれ、耐性獲得およびその型式が欧米の報告と一致することが報告されている。すなわち中沢²³⁾ (1964)は赤痢菌の nalidixic acid 耐性は段階的のみでなく、飛躍的にも獲得されること、後者の型式で15日間に2,000倍の耐性獲得が認められたこと

を報告し、大久保・小林²⁴⁾ (1964)、中沢等²⁵⁾ (1965)、中沢等²⁶⁾ (1965)は大腸菌と赤痢菌の nalidixic acid 耐性が8~15日で100mcg/ml乃至それ以上になることを報告している。

内外の細菌学的実験は一致してグラム陰性桿菌が短期間に強い nalidixic acid 耐性を獲得することを確かめている。臨床的には欧米では nalidixic acid 耐性獲得が指摘されており、Slade⁹⁾はその臨床的試用の段階で nalidixic acid が広く使用されれば nalidixic acid 感性のグラム陰性桿菌は全くなるとであろうと予見している。ところがわが国の臨床面では nalidixic acid に対する自然耐性がグラム陰性桿菌に低いことだけが強調され、基礎的実験により確かめられている急速に高度の耐性を獲得するという特徴については故意に目をそらしている。nalidixic acid の臨床的価値あるいは寿命に大きく影響すると思われるその耐性獲得についてわが国の数多い臨床報告が何故全く言及していないのであろうか。耐性獲得の基礎実験に関心をもたぬのか、その内容を理解しえぬのか、あるいは理解はしたが故意にそれにふれることを避けたのか等々と色々考えられる。その理由が何であるにしても、欧米では開発当初から臨床的にも基礎的にも指摘された nalidixic acid の重要な致命的な特徴が、わが国には基礎的に指摘されたのみで、臨床的には全く無視されてきていることは残念なことである。

われわれは nalidixic acid はグラム陰性桿菌に強い抗菌力があるとは限らないと述べた³⁾ これは nalidixic acid 投与症例に繰返し行なった耐性検査成績をも含んだ成績にもとづいた結論である。従って換言すればグラム陰性桿菌は nalidixic acid 耐性を急速に獲得するということであって、この結論はグラム陰性桿菌は nalidixic acid に対する自然耐性が低いという特徴とは何ら矛盾するものでない。

IV 吸収障害および体内不活性化

脊損患者の慢性尿路感染症に対する nalidixic acid の効果を検討し、その吸収障害あるいは体内不活性化の可能性を指摘した³⁾。このような特徴はほとんど知られていないが、nalidixic acid の基礎的成績を検討してみると、そのいずれも存在することが異なった表現ですでに発表されている。

1) 吸収障害

抗菌剤の吸収障害としては塩酸テトラサイクリン (HCl-Tc と略記す) がよく知られている。すなわち HCl-Tc 内服時の血中濃度はクロラムフェニコールにくらべて低く、それは HCl-Tc が腸内で不溶性の塩

となり、吸収が悪くなるためと分った。そこで HCl-Tc の吸収をよくするためにヘキサメタリン酸ソーダとの混合物 (Tc-M と略記す) がつくられた。市販名アクロマイシン V である。さらに吸収をよくするためにテトラサイクリン・メタリン酸塩 (Tc-X と略記す) がつくられた。市販名ブリサイ TX である。

これらのテトラサイクリン系抗生物質の 8 時間尿中回収率は bioassay によると HCl-Tc で 11~16%²⁷⁾, Tc-M で 23~26%²⁷⁾, Tc-X で 56%²⁸⁾ である。nalidixic acid は消化管よりよく吸収されるというが、その 8 時間尿中回収率は Peitz⁸⁾ によれば 4.5%, 生亀¹⁴⁾ によれば 1.50~2.24% である。この成績は腸管よりの吸収が悪いという HCl-Tc の 11~16% とくらべても余りにも低くすぎる。nalidixic acid の回収率が非常に低い理由は HCl-Tc の場合から考えて、腸管からの吸収が悪いと仮定すれば容易に説明出来る。

Buchbinder 等²²⁾(1962) は nalidixic acid 1g および 3g 投与を各 6 症例に行ない、投与後 2, 4, 6 時間に採血した各 18 検体について血中濃度を bioassay で測定している。1g 投与 6 症例で血中濃度を測定しえたのは 18 検体中 1 検体 5.5% にすぎない。3g 投与 6 症例では 2 時間後 4 時間後の各 6 検体については血中濃度を測定しえたが、6 時間後には半数の 3 検体の血中濃度は測定しえず、残る 3 検体中 1 検体では 3.9mcg/ml, 2 検体では 31.2mcg/ml であった。すなわち 1g 投与時の血中濃度は bioassay では測定しえぬ程低い例が大部分であり、また 3g 投与時でも「よく吸収」されたと考えられる高値は 6 例中 2 例にすぎなかった。また生亀¹⁴⁾ は nalidixic acid 内服後の血中濃度は強い個人差を示すことを指摘している。nalidixic acid は内服により消化管よりよく吸収され、その抗菌力はすみやかに血中尿中に移行すると一般に考えられている。この一般的見解の根拠は不明であるが、恐らく個人差が大きいという事実を無視して、少数例に認められる高い血中尿中濃度だけをとりあげたのであろう。Buchbinder, 生亀の成績から考えると nalidixic acid の吸収には個人差が強く、吸収障害の存在する症例の方が多いという以外にない。

2) 体内不活性化：

抗生物質は血中濃度の化学的定量が困難なので、その体内不活性化を明確にとらえにくい。しかし化学療法剤は細菌学的にも、化学的にも定量出来るのでその体内不活性化を明確に論ずることが出来る。サルファ剤についてはその体内不活性化はアセチル化率により推定され、薬剤によりアセチル化率は異なるが数%乃至 20% である。

nalidixic acid の血中尿中濃度は細菌学的にも化学的にも測定されるので、その体内不活性化は明確にとらえうるはずである。McCabe²⁹⁾ は吸収された nalidixic acid の 85% は尿中に排泄され、5% のみが静菌的活性をもつと述べている。わが国では清水¹⁶⁾, 松田等²⁰⁾ が化学的測定を行っており、それらの成績をまとめて細菌学的測定による血中尿中濃度は化学的測定の 1/3~1/5 であると中沢³⁰⁾ が報告している。すなわち体内に吸収された nalidixic acid の 20~30% のみが静菌的活性をもち、その体内不活性化率は 70~80% となる。この不活性化率はサルファ剤のアセチル化率にくらべ余りにも高率である。

V 臨床効果の評価

一般論として、尿中回収率が低く、血中尿中濃度に個人差が強く、体内不活性化率が高いという特徴をもった抗菌剤がすぐれた臨床効果をあげると期待することは困難である。ところが nalidixic acid はこのような特徴を全て備えているにもかかわらず、尿路感染症の治療にすぐれた効果をあげるといふ臨床報告が数多くある。例えば Kulm³¹⁾(1963) は 99% に、Lishman & Swinney¹⁷⁾(1963) は 86% に、Janeson & Swinney⁴⁾(1963) は 90% に、大越⁸⁾(1963) は 86% に、西浦⁹⁾(1964) は 90% に、石神³¹⁾(1964) は 63% に効果をみとめている。ある抗菌剤の基礎成績が芳しくないのに、臨床評価が優れているという矛盾のおきてくる理由、特にその臨床評価の方法については十分に検討を行なう必要がある。

尿路感染症に対する nalidixic acid の薬効評価を行なっている本邦報告としては大越⁸⁾(1964), 西浦⁹⁾(1964), 石神³¹⁾(1964), 大堀¹¹⁾(1965), 杉村¹²⁾(1965), 山崎³²⁾(1965), 宮崎¹³⁾(1965), 後藤³³⁾(1965) がある。これら 8 報告はいずれもその有効率 63~91% にもとづいて、nalidixic acid は尿路感染症のすぐれた治療薬であると評価している。これらの評価の共通の基礎となっている有効率とは、尿所見が正常化し自覚症状も消失した著効例と、それらの所見に何らかの改善が認められた有効例とを合した例数の全症例中において占める割合である。従って抗菌剤の尿路感染症に対する効果は、その投与時の臨床的に認められた全ての改善を投与薬剤によるものと考えてよいという仮定のもと

第2表 Nalidixic Acid の臨床評価

		症例数	急性型 百分率	有効率	著効率
大越	1964	37	100%	80~90%	64%
西浦	1964	20	55%	90%	40%
石神	1964	19	31%	63%	47%
大堀	1965	21	19%	91%	24%
杉村	1965	36	41%	83%	36%
山崎	1965	30	73%	83%	50%
宮崎	1965	18	61%	83%	22%
後藤	1965	14	42%	86%	64%

づいて評価されていることになる。この仮定は当然と認められ、それにもとづく薬効評価が広く行なわれているが、その仮定の妥当性は全く別問題である。

尿路感染症は急性型で尿路通過障害を合併しない時には自然治癒の傾向が強い。従ってかかる急性尿路感染症に抗菌剤を投与して、その薬効を論ずるには自然治癒例の除外という困難な操作を行なわねばならぬ (Cluff, 1961)³⁴⁾。すなわち薬剤投与を行わずに急性尿路感染症を一定期間観察すると、その中には治癒する例も、多少の改善の認められる例もある³⁵⁾。これらの自然治癒乃至改善を、薬剤投与を一定期間行なった結果得られた治癒乃至改善例から除外しなければならない。もしこの除外を行なわぬと、自然治癒乃至改善が全て投与薬剤の効果となり、薬効の過大評価という重大な過誤におちいることになる。従って前述した評価の基礎にある仮定は誤まっている。

本邦8報告には急性型が31~100%ふくまれ、急性型と慢性型とを区別して、考察する努力は払われているが、自然治癒を除外し、出来るだけ正確に薬効を評価しようという努力はいずれの報告にも全く認められていない。従っていずれの臨床評価も過大評価という過誤におちついている。幸か不幸か本剤の基礎成績が芳しくなかったため、臨床成績との矛盾が明らかとなった。

このような必ず過大評価という過誤におちいる方法が長い間、臨床的に広く行なわれてきている理由は色々と考えられる。一般論的には前述した不純な動機が理由であろう。しかし尿路感染症の特徴に対する無知、あるいは故意にそ

れを無視する場合もあげられよう。また正確な薬効評価を行ないうる具体的方法の検討が行なわれず、それがいまだ確立されていないこともあげられよう。

自然治癒乃至改善例を薬効から除去するには、薬剤の心理的效果を除外するために考案された二重盲検法が参考となる。その具体例の1つとして Boyland, Wallace, Avis & Kinder³⁶⁾ (1964) の報告がある。すなわち β -glucuronidase の in vitro における inhibitor である glucosaccharo 1 $\rightarrow$ 4 lactone を経口投与し、膀胱癌再発に対する抑制効果の評価を試みている。glucosaccharo 1 $\rightarrow$ 4 lactone と placebo を用意し、そのいずれを投与しているかは患者にも医師にも分らぬようにしておいて、6ヵ月段に検査所見をまとめ、2年半臨床観察をつづけている。そうして glucosaccharolactone 1 $\rightarrow$ 4 投与群と placebo 投与群との間に再発抑制効果の有意の差は認められぬと結論している。

このように投与期間中はどの患者が placebo をのんでいるか、患者には勿論担当医にも分らぬようにして臨床所見をとり、投薬終了後に成績を分類検討するという方法は尿路感染症についても施行しうるものであり、薬効評価に際して施行すべき方法である。ただこの二重盲検法は患者の基本的人権の無視につながる危険性をもっているため、その実施には数多くの注意が必要であり、Cluff のいうごとく困難な操作である。しかし困難さの故に、誤まった仮定や、それにもとづく評価方法を正当化することは許されない。

本稿の要旨は第298回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。また薬効評価に関する助言をうけた当院薬剤部長松田紀雄薬学博士に深謝します。

VI 参考文献

- 1) 日薬病診勤務薬剤師部会講習会 講本 1966, 日本薬剤師会, 病院診療所勤務薬剤師部会.
- 2) Leshner, Froelich, Gruett, Bailey & Brundage: J. Med. & Pharmaceut. Chem., 5: 1063, 1962.
- 3) 内藤・河田・近藤・磯見: 泌尿紀要, 13: 561, 1967.
- 4) Janeson & Swinney: Brit. J. Urol., 35:

- 122, 1963.
- 5) Slade : Brit. J. Urol., **35** 125, 1963.
- 6) Ward-McQuaid, Jichlinski & Macis : Brit. Med. J., **23** : 1311, 1963.
- 7) Warres, : Missouri Med., **61** : 27, 1964.
- 8) 大越・生亀 高村・藤村：治療, **46** : 953, 1964.
- 9) 西浦・横山・石神：泌尿紀要, **10** : 41, 1964.
- 10) 入沢 白井・松下・加賀：泌尿紀要, **11** : 427, 1965.
- 11) 大堀・小柴・後藤・氏家・笠原：泌尿紀要, **11** : 677, 1965.
- 12) 杉村・中山・中島：泌尿紀要, **11** : 1163, 1965.
- 13) 宮崎・清水・齊藤・高崎：臨床と研究, **42** : 1398, 1965.
- 14) 生亀：Chemotherapy, **12** : 294, 1964.
- 15) 金沢・倉又：Chemotherapy, **12** : 176, 1964.
- 16) 清水：Chemotherapy, **12** : 292, 1964.
- 17) Lishman & Swinney : Brit. J. Urol., **35** : 116, 1963.
- 18) Seneca : J. Urol., **94** : 82, 1965.
- 19) Barlow : Brit. Med. J., **23** : 1308, 1963.
- 20) 松田・磯・堀江・黒川：ウイントマイロン文献集, P.30, 1965.
- 21) 松下・元林・湯浅・今村：診療と新薬, **2** : 847, 1965.
- 22) Buchbinder, Webb, Anderson & McCabe : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, p. 308, May, 1962.
- 23) 中沢：薬局, **15** : 881, 1964.
- 24) 大久保・小林：Chemotherapy, **12** : 353, 1964.
- 25) 中沢・岡・大石・小川・佐藤：ウイントマイロン文献集, P.18, 1965.
- 26) 中沢・中村・丹羽・余公：Chemotherapy, **13** : 139, 1965.
- 27) 谷本・加藤・芝木・河島：Chemotherapy, **6** : 283, 1958.
- 28) 田村・荒井・池田：Chemotherapy, **6** : 291, 1958.
- 29) McCabe : J. Am. Geriatrics Society, **11** : 975, 1963.
- 30) 中沢：Chemotherapy, **12** : 292, 1964.
- 31) 石神・原 吉田：臨牀皮泌, **18** : 1099, 1964.
- 32) 山崎・加藤・小川・飯田・鈴木：泌尿紀要, **11** : 913, 1965.
- 33) 後藤・篠田・伊藤・磯貝・木村・大谷・石山：泌尿紀要, **11** : 1011, 1965.
- 34) Cluff : Year Book of Urology, 1960~1961, p. 10, The Year Book Publishers.
- 35) 西浦・高崎・山本・河田 足立・横山：治療, **47** : 1495, 1965.
- 36) Boyland, Wallace, Avis & Kinder : Brit. J. Urol., **36** : 563, 1964.

(1967年4月7日受付)