

〔泌尿紀要25巻1号〕  
1979年1月

## 緑膿菌および変形菌による慢性尿路感染症に対する Fosfomycin Na と Sulbenicillin Na の薬効比較試験

|                |       |                 |       |
|----------------|-------|-----------------|-------|
| 新潟大学医学部泌尿器科    | 佐藤昭太郎 | 新潟鉄道病院泌尿器科      | 河路 清  |
|                | 狩野 健一 | 長岡赤十字病院泌尿器科     | 斉藤 良司 |
| 厚生連村上病院泌尿器科    | 中野 欣也 | 厚生連長岡中央総合病院泌尿器科 | 武田 正雄 |
| 新潟県立新発田病院泌尿器科  | 渡辺 悌三 | 厚生連三条総合病院泌尿器科   | 高野 崇  |
|                | 浜路 政博 | 新潟県立加茂病院泌尿器科    | 千葉 栄一 |
| 新潟県立がんセンター泌尿器科 | 阿部 禮男 | 小千谷総合病院泌尿器科     | 高島 彰夫 |
|                | 姉崎 衛  | 新潟県立吉田病院泌尿器科    | 桜井 叢人 |
|                | 峰山 浩忠 |                 | 関根 昭一 |
| 細菌研究検査科        | 小林 良彦 | 新潟県立中央病院泌尿器科    | 金子 佳雄 |
| 新潟市民病院泌尿器科     | 中村 章  | 新潟労災病院泌尿器科      | 志賀 弘司 |
|                | 安食 悟朗 |                 |       |

## COMPARISON OF CLINICAL EFFECTS OF FOSFOMYCIN Na AND SULBENICILLIN Na IN CHRONIC URINARY TRACT INFECTIONS

Shotaro SATO and Ken-ichi KANO

*From the Department of Urology, Niigata*

*University School of Medicine*

Kinya NAKANO

*From the Department of Urology, Murakami Hospital*

Teizo WATANABE and Masahiro HAMAJI

*From the Department of Urology, Niigata*

*Prefectural Shibata Hospital*

Norio ABE, Mamoru ANEZAKI and

Hirotsada MINEYAMA

*From the Department of Urology, Prefectural*

*Cancer Center, Niigata Hospital*

Yoshihiko KOBAYASHI

*From the Section of Bacteriology,*

*Prefectural Cancer Center, Niigata Hospital*

Sho NALAMURA and Goro AJIKI

*From the Department of Urology, Niigata City Hospital*

Kiyoshi KAWAJI

*From the Department of Urology,*

*Niigata National Railway Hospital*

Ryoji SAITO

*From the Department of Urology,*

*Nagaoka Red Cross Hospital*

Masao TAKEDA

*From the Department of Urology,*

*Nagaoka Chuo General Hospital*

Mitsuru TAKANO

*From the Department of Urology,*

*Sanjo General Hospital*

Eiichi CHIBA

*From the Department of Urology,*

*Niigata Prefectural Kamo Hospital*

Akio TAKASHIMA

*From the Department of Urology, Ojiya General Hospital*

Shigeto SAKURAI and Shoichi SEKINE

*From the Department of Urology,*

*Niigata Prefectural Yoshida Hospital*

Yoshio KANEKO

*From the Department of Urology,*

*Niigata Prefectural Chuo Hospital*

Kōji SHIGA

*From the Department of Urology,*

*Niigata Rosai Hospital*

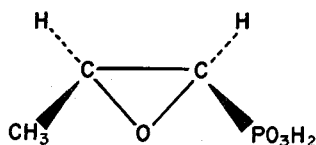
In order to determine clinical effect of fosfomycin Na(FOM) in urinary tract infections caused by *Pseudomonas* and *Proteus*, a comparative study was carried out on patients with chronic complicated urinary tract infections, using sulbenicillin Na(SB-PC) as an active control drug. Both FOM and SB-PC were administered through intravenous infusions in the same dosage of 2 g twice daily for a period of 5 days, and comparisons were made in terms of clinical and bacteriological effects and adverse reactions with a single blind technique. The results obtained were as follows:

1. There was no significant difference in global clinical effects between FOM and SB-PC.
2. With respect to clinical effects as classified by the types of disease, FOM was found to be superior with significant difference in the group of low urinary tract infection.
3. Determinations of MICs of FOM and SB-PC for the isolated organisms revealed higher sensitivity of FOM with significant difference, although no statistically significant difference was seen in terms of disappearance of bacteriuria between the two drugs.
4. There was no significant difference in frequencies of adverse reactions between FOM and SB-PC. All the observed reactions were mild in nature and occurred only in a small number of cases. Therefore, it was concluded that both drugs are of sufficient value to be applied clinically.

## 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物質で, *Streptomyces* から産生され, Fig. 1 に示すとおり epoxypropyl phosphonic acid の化学構造を有する全く新しいタイプの

Fig. 1. Fosfomycin の化学構造



(1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid)

抗生物質である。その構造が簡単のため、合成法によって製造されているが、静注用 FOM はそのナトリウム塩である。抗菌スペクトラムは広範囲で、緑膿菌にも抗菌力を有する<sup>1,2)</sup>。

本邦においても、静注用 FOM については第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会においてラウンドテーブルディスカッションとしてとりあげられ<sup>3)</sup>、すでに多数の機関で本剤の薬効について検討が行なわれ、尿路感染症に対する有用性も認められているが<sup>4-6)</sup>、緑膿菌ならびに変形菌感染症に対する臨床的評価をまとまって検討した報告はない。

われわれは、FOM が緑膿菌および変形菌を起炎菌とした尿路感染症においても、その臨床効果が充分期待できると考えたので、すでに緑膿菌および変形菌による尿路感染症などの治療に繁用されている sulbeni-

cillin (SB-PC) を基準薬として、UTI 研究会の薬効評価基準ののっとり、比較対照試験を実施した。その成績を集計、解析してここに報告する。

## 試験方法

本試験は全研究機関共通の実施要綱によって行なわれた。

### 1. 参加研究機関

本試験は Table 1 に示すごとく、新潟大学泌尿器

Table 1. 参加研究機関

|            |                    |        |
|------------|--------------------|--------|
| Chairman   | 新潟大学医学部泌尿器科        | 佐藤 昭太郎 |
| Controller | 新潟大学医学部泌尿器科        | 狩野 健一  |
| 効果判定       | 新潟大学医学部泌尿器科        | 小松原 秀一 |
| 小委員会委員     |                    | 青島 茂雄  |
|            |                    | 森下 英夫  |
|            |                    | 上原 徹   |
| 一括細菌研究     | 新潟県立がんセンター 細菌研究検査科 | 小林 良彦  |
| 臨床研究機関     |                    |        |
| (1)        | 厚生連村上病院泌尿器科        | 中野 欣也  |
| (2)        | 新潟県立新発田病院泌尿器科      | 渡辺 悌三  |
|            |                    | 浜路 政博  |
| (3)        | 新潟県立がんセンター泌尿器科     | 阿部 禮男  |
|            |                    | 姉崎 衛   |
|            |                    | 峰山 浩忠  |
| (4)        | 新潟市市民病院泌尿器科        | 中村 章   |
|            |                    | 安食 悟朗  |
| (5)        | 新潟鉄道病院泌尿器科         | 河路 清   |
| (6)        | 長岡赤十字病院泌尿器科        | 斎藤 良司  |
| (7)        | 厚生連長岡中央総合病院泌尿器科    | 武田 正雄  |
| (8)        | 厚生連三条総合病院泌尿器科      | 高野 崇   |
| (9)        | 新潟県立加茂病院泌尿器科       | 千葉 栄一  |
| (10)       | 小千谷総合病院泌尿器科        | 高島 彰夫  |
| (11)       | 新潟県立吉田病院泌尿器科       | 桜井 薫人  |
|            |                    | 関根 昭一  |
| (12)       | 新潟県立中央病院泌尿器科       | 金子 佳雄  |
| (13)       | 新潟労災病院泌尿器科         | 志賀 弘司  |

科教室とその関連病院の参加による共同研究として行なった。試験の中立性を保つため、実際の臨床試験は教室を除く13の臨床機関で実施した。第三者の controller は、同学狩野健一講師に依頼し、試験薬剤の確認、投薬順序の無作為割付け、割付け照合票の保管、試験前後の両薬剤の含量の確認、判定小委員会前の調査表の投与薬剤名および主治医による効果判定などの記載部分の切り取りとその保管、切取られた調査表への新たな番号の無作為附与とその key code の保管ならびに開封、開封後のデータ不変更および統計処理の公平性の保持につとめた。尿中分離菌の同定と感受性の測定は、統一を期するために、すべて新潟県立がんセンター細菌研究検査科において実施した。

## 2. 対象患者

1977年8月から1978年4月までの9カ月間の期間中に、上記臨床機関に入院した患者のうち、緑膿菌または変形菌を起炎菌とした複雑性尿路感染症を選び、試験薬剤投与前の尿細菌検査で生菌数が $10^4$ /ml以上、検尿で沈渣に膿球数が10個/1視野以上を有するものを対象とした。なお、妊婦および小児、重症な肝および腎機能障害のある患者、penicillin系薬剤またはFOMに過敏な患者、SB-PC、CB-PCまたはFOMを1カ月以内にすでに投与されている患者、本試験開始前に他剤の投薬ですでに症状、所見が改善しつつある患者は除外することにした。

## 3. 試験薬剤

被験薬として fosfomycin Na 2g (力価) を含有するバイアル、基準薬として sulbenicillin Na 2g (力価) を含有するバイアルを用意した。両者を識別不能にするため、充填バイアルを同一にするべきであるが、FOMは溶解の際に熱を発生するので、バイアルを外見上識別不能にしても、主治医は投与前に使用薬剤がなんであるかを知ることが可能である。したがって本試験を double blind 法で実施することが不可能であると判断し、FOMとSB-PCのおのおのを1症例分、10バイアルを1パックとし、その外装を同一規格とし、識別不能にして封印した。

なお、試験実施前および終了後に両薬剤の力価試験を国立予防衛生研究所に依頼し、両薬剤とも含量に異常のないことが確められた。

## 4. 試験薬剤の割付け

Controllerは4症例分ごとに、FOMとSB-PCがおのおの2症例ずつになるよう乱数表により無作為に割付けを行ない、割付け照合票を厳重に保管した。各臨床試験実施機関はこの割付け番号の順序にしたがって、症例順にパックを開封し、内容の薬剤を投与する

こととした。

## 5. 投与方法

パック開封後、該当薬剤について0.03%溶液の皮内注射にて過敏性の有無を判定し、陽性の場合は脱落例として取扱うこととした。両薬剤とも2gを200mlの糖液または電解質液で溶解し、1日2回12時間ごとに、およそ1時間かけて点滴静注した。

本試験の薬剤投与期間は5日間とし、5日以内に明らかな治療効果が認められたとしても、その期間の投与を継続することにした。ただし重篤な副作用出現の場合には、ただちに投与を中止するものとした。

試験期間中、他の抗菌製剤、尿路消毒剤および消炎剤は併用しないこととし、留置カテーテルが用いられている患者においては、この期間中の洗浄は原則として行わず、やむを得ない場合には生理食塩液を用いることとした。

## 6. 観察事項および検査項目

調査表を作製し、主治医が各項目について記載を行なった。体温・自覚症状(疼痛)については投与前、・投与3日目および6日目の状態を記載した。尿検査は、男子は中間尿、女子およびカテーテル留置患者はカテーテル尿で、蛋白、糖、尿沈渣検鏡による白血球、赤血球について、投与前、投与3日および6日目に検査した。尿の細菌学的検査は、尿検査と同じ方法で採尿し、分離同定、菌数定量、MIC測定を投与前に施行し、前2者については6日目にも実施した。MICの測定はFOMおよびSB-PCとともに、アミノ配糖体系抗生物質である dibekacin (DKB) についても同時に測定した。なお、尿中細菌に対するMIC測定はFOMについてはホスホマイシンMIC測定小委員会法で、SB-PCとDKBは日本化学療法学会標準法により測定した。

一般臨床検査としては、血液検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数および白血球百分率)と血液生化学検査(BUN, Na, K, Cl, GOT, GPT, ALP)を投与前と6日目に行なった。なお、投与後の検査事項に異常値が認められた場合には、さらに7日後に追跡検査を行なうこととした。このほかに投与期間中自覚的副作用についても積極的に聴取した。

## 7. 効果の判定

UTI研究会の慢性症における薬効評価基準<sup>7)</sup>にしたがって、下記のごとく症例を疾患病態群に分類した。

第1群：カテーテル留置症例

第2群：前立腺術後感染症

第3群：その他の上部尿路感染症

第4群：その他の下部尿路感染症

第5群：混合感染カテーテル留置群

第6群：混合感染非留置群

効果判定もこれに基づいて，試験薬剤投与前，後の膿

尿と細菌尿の消長から判定を行ない，他の自覚症状は原則としてとりあげないことに予め取り決めた。UTI研究会による慢性症における判定基準は次のごとくである。

膿尿：Table 2 のごとく，正常化，改善，不変の3

Table 2. 膿尿の判定基準

| 判定時膿尿<br>投与前膿尿 | 判  | 定  | 10~29コ/hpf<br>(+) | 5~9コ/hpf<br>(±) | 0~4コ/hpf<br>(-) |
|----------------|----|----|-------------------|-----------------|-----------------|
| 判              | 不変 | 不変 | 改善                | 改善              | 正常化             |
| 定              | 不変 | 不変 | 不変                | 改善              | 正常化             |
| 10~29コ/hpf (+) | 不変 | 不変 | 不変                | 不変              | 正常化             |

段階に判定する。

細菌尿：判定時に得られた原因菌と交代菌の菌数の組合せにより Table 3 のごとく，臨床効果検討の立場から陰性化，減少，菌交代，不変の4段階に判定する。

Table 3. 細菌尿の判定基準

| 原因菌                   | 交代菌 | 0   | <10 <sup>3</sup> コ/ml | ≥10 <sup>3</sup> コ/ml |
|-----------------------|-----|-----|-----------------------|-----------------------|
| 0                     | 陰性化 | 陰性化 | 菌交代                   |                       |
| <10 <sup>3</sup> コ/ml | 減少  | 減少  | 菌交代                   |                       |
| ≥10 <sup>3</sup> コ/ml | 不変  | 不変  | 不変                    |                       |

総合臨床効果：膿尿と細菌尿の推移に基づき，各疾患群別に Table 4 のごとく著効，有効，無効の3段階に判定する。

Table 4. 総合臨床効果の判定基準

| 細菌尿      | 膿尿 | 正常化 | 改善 | 不変 | 細菌尿に対する効果        |
|----------|----|-----|----|----|------------------|
| 陰性化      |    |     |    |    | / ( % )          |
| 減少       |    |     |    |    | / ( % )          |
| 菌交代      |    |     |    |    | / ( % )          |
| 不変       |    |     |    |    | / ( % )          |
| 膿尿に対する効果 | /  | /   | /  |    | 総合有効率<br>/ ( % ) |

著効
  有効
  無効

上記の基準にしたがった効果判定は，予め controller により試験実施機関名，薬剤割付け番号，投与薬剤名，主治医による臨床効果判定記載部分を切り取られた調査表をもとに，実際の臨床試験を担当していない新潟大学泌尿器科教室から選出された chairman を含む計5名の判定委員が実施した。

同時に，上記判定小委員会は1症例ごとに効果判定の除外，脱落の有無を決定し，副作用については除外，脱落例を含めて全症例に検討を加えた。

## 8. 開 鍵

判定小委員会が除外および脱落症例の決定を行ない，完全に試験条件を満たした症例について総合臨床効果を判定し，副作用についてはそれが薬剤によるものであるか否かを検討したのち，これらの判定に対する試験担当医の異議のないことを確認して controller は保管していた薬剤割付け照合票を開封した。

## 9. 試験成績の解析

試験成績の解析はノンパラメトリック法によった。具体的には Yates の補正を行なった  $\chi^2$  検定法，Fisher の直接確率計算法あるいは Mann-Whitney の U テストを用いた。両側検定を採用し，危険率5%を有意水準とし，10%を傾向ありとした。

## 試 験 結 果

### 1. 除外および脱落例の検討

試験薬剤が投与された患者の総症例数は，164例（FOM 投与38例，SB-PC 投与81例）であり，このうち除外および脱落症例は57例となった。その理由を Table 5 に示したが，対象菌外と膿尿または細菌数の

Table 5. 除外および脱落理由

|             | FOM 投与群 | SB-PC 投与群 |
|-------------|---------|-----------|
| 対象菌外        | 12      | 19        |
| 膿尿または菌数不足   | 9       | 9         |
| 他の抗菌剤併用     | 1       | 1         |
| 副腎皮質ホルモン剤併用 | 2       | 1         |
| 他剤による改善あり   | 0       | 1         |
| 投与未完了       | 2       | 0         |
| 計           | 26      | 31        |

不足による除外例が多いのは，薬剤投与と開始直前に検査尿を採取した結果である。そのほかは他の抗菌剤または副腎皮質ホルモン剤の併用，投与未完了，試験前にすでに他剤による改善が認められたなどがその理由であった。

したがって試験条件を完全に満たし，臨床効果が比較され，解析に採択された実症例数は107例で，Table 6 に示すごとく FOM 投与症例は57例，SB-PC

Table 6. 実症例数と除外または脱落症例数

|           | 実症例数 | 除外または脱落<br>症例数 | 計   | 検定                  |
|-----------|------|----------------|-----|---------------------|
| FOM 投与群   | 57   | 26             | 83  | $\chi^2=0.59$<br>NS |
| SB-PC 投与群 | 50   | 31             | 81  |                     |
| 計         | 107  | 57             | 164 |                     |

投与症例は50例となったが，推計学的な症例数の偏りは認められなかった。

なお，副作用の検討がなされたのは FOM 投与群の投与未完了の2例を除く計162例（FOM 投与群81例，SB-PC 投与群81例）であった。

## 2. 患者背景因子の検討

臨床効果判定採択症例107について，FOM 投与群と SB-PC 投与群の患者の背景因子の解析結果を Table 7 に示した。

Table 7-1. 患者の背景因子の比較 (1)

|          |       | FOM 投与群 | SB-PC 投与群 | 検 定                           |
|----------|-------|---------|-----------|-------------------------------|
| 年 齢 (歳)  | 20～29 | 5       | 1         | $Z = 2.449$<br>( $P < 0.05$ ) |
|          | 30～39 | 5       | 2         |                               |
|          | 40～49 | 11      | 4         |                               |
|          | 50～59 | 3       | 8         |                               |
|          | 60～69 | 15      | 9         |                               |
|          | 70～79 | 13      | 17        |                               |
|          | 80～89 | 5       | 8         |                               |
|          | 90～99 | 0       | 1         |                               |
|          | 計     | 57      | 50        | $\chi^2 = 1.685$<br>NS        |
| 性 別      | ≤59   | 24      | 15        |                               |
|          | ≥60   | 33      | 35        |                               |
|          | 計     | 57      | 50        | $\chi^2 = 0.03$<br>NS         |
|          | 男     | 42      | 37        |                               |
| 体 重 (kg) | 女     | 15      | 13        | $Z = 0.617$<br>NS             |
|          | 計     | 57      | 50        |                               |
|          | 20～29 | 0       | 1         |                               |
|          | 30～39 | 3       | 6         |                               |
|          | 40～49 | 24      | 16        |                               |
|          | 50～59 | 18      | 17        |                               |
|          | 60～69 | 7       | 6         |                               |
|          | 70～79 | 2       | 1         |                               |
|          | 80～89 | 1       | 0         |                               |
|          | 計     | 55      | 47        | $\chi^2 = 0.000$<br>NS        |
|          | ≤49   | 27      | 23        |                               |
|          | ≥50   | 28      | 24        |                               |
|          | 計     | 55      | 47        |                               |

年齢構成において，FOM 投与群の40歳代以下の患者が SB-PC 投与群のそれより幾分多かったため Mann-Whitney の U テストにおいてのみ有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めたが，59歳以下と60歳以上の2群に分けた場合には何ら有意差は認められなかった。性別では両群ともに男性が多数を占め，男女比に有意差はなく，また患者の体重分布も均等で有意差は認められなかった。

全症例は何らかの基礎疾患を有した。主たる基礎疾患を9群に分類したが，両群ともほぼ同様の分布を示した。カテーテル留置症例数にも両群間の有意差はなく UTI 研究会の疾患病態群分類による感染部位別患者分布数もほぼ均等で，推計学的な有意差はなかつ

た。

薬剤投与前の膿尿の程度を尿沈渣鏡検で，白血球が視野半分以上，1/2 視野から1視野30個，1視野29個から10個の3群に分類し，これを比較したが，FOM 投与群と SB-PC 投与群の間に有意差はなく，薬剤投与前の起炎菌菌種，尿中生菌数および単独感染と2種またはそれ以上の混合感染の割合のいずれにも推計学的有意差は認められず，FOM 投与群と SB-PC 投与群の感染重篤度は同程度であると考えられた。

比較試験症例107例からの分離菌の中から104株について MIC 測定が行われた。

なお，混合感染の場合には両投与群とも MIC の最も高い値を有する1菌種の結果を解析に用いた。Fig. 2

Table 7-2. 患者の背景因子の比較 (2)

|              |                     | FOM<br>投与群 | SB-PC<br>投与群 | 検 定                    |
|--------------|---------------------|------------|--------------|------------------------|
| 基礎疾患         | 上部尿路通過障害            | 2          | 0            | $\chi^2 = 8.274$<br>NS |
|              | 下部尿路通過障害            | 9          | 14           |                        |
|              | 腎臓または尿管狭窄           | 9          | 5            |                        |
|              | 膀胱狭窄                | 1          | 2            |                        |
|              | 神経因性膀胱              | 14         | 14           |                        |
|              | 上部尿路術後              | 3          | 1            |                        |
|              | 下部尿路術後              | 8          | 7            |                        |
|              | 結石・腫瘍               | 8          | 7            |                        |
|              | その他                 | 3          | 0            |                        |
|              | 計                   | 57         | 50           |                        |
| 留置カテーテル      | 有                   | 31         | 31           | $\chi^2 = 0.36$<br>NS  |
|              | 無                   | 26         | 19           |                        |
|              | 計                   | 57         | 50           |                        |
| 疾患病態群<br>分類  | 第1群                 | 19         | 23           | $\chi^2 = 6.734$<br>NS |
|              | 第2群                 | 2          | 3            |                        |
|              | 第3群                 | 8          | 2            |                        |
|              | 第4群                 | 10         | 12           |                        |
|              | 第5群                 | 12         | 8            |                        |
|              | 第6群                 | 6          | 2            |                        |
|              | 計                   | 57         | 50           |                        |
| 単独・混合<br>感染別 | 単独感染                | 39         | 40           | $\chi^2 = 1.30$<br>NS  |
|              | 混合感染                | 18         | 10           |                        |
|              | 計                   | 57         | 50           |                        |
| 薬剤投与前<br>膿尿  | 1/2 視野以上            | 29         | 26           | Z = 0.22<br>NS         |
|              | 1/2 視野～30 個 / 視野    | 18         | 12           |                        |
|              | 29 個 / 視野～10 個 / 視野 | 10         | 12           |                        |
|              | 計                   | 57         | 50           |                        |

Table 7-3. 患者の背景因子の比較 (3)

|             |                               | FOM<br>投与群 | SB-PC<br>投与群 | 検 定                    |
|-------------|-------------------------------|------------|--------------|------------------------|
| 分離菌         | <i>Ps. aeruginosa</i>         | 18         | 21           | $\chi^2 = 7.562$<br>NS |
|             | <i>Ps. fluorescens</i>        | 1          | 0            |                        |
|             | <i>Ps. alcaligenes</i>        | 0          | 1            |                        |
|             | <i>Ps. cepacia</i>            | 2          | 2            |                        |
|             | <i>Pro. mirabilis</i>         | 7          | 8            |                        |
|             | <i>Pro. vulgaris</i>          | 3          | 1            |                        |
|             | <i>Pro. morganii</i>          | 2          | 2            |                        |
|             | <i>Pro. rettgeri</i>          | 4          | 3            |                        |
|             | <i>Pro. inconstans</i>        | 2          | 2            |                        |
|             | <i>Ps.</i> 混合感染               | 10         | 3            |                        |
|             | <i>Pro.</i> 混合感染              | 4          | 5            |                        |
|             | <i>Ps.</i> + <i>Pro.</i> 混合感染 | 4          | 2            |                        |
|             | 計                             | 57         | 50           |                        |
| 薬剤投与前<br>菌数 | $10^9$                        | 3          | 3            | Z = 0.19<br>NS         |
|             | $10^8$                        | 8          | 2            |                        |
|             | $10^7$                        | 14         | 22           |                        |
|             | $10^6$                        | 18         | 11           |                        |
|             | $10^5$                        | 8          | 6            |                        |
|             | $10^4$                        | 6          | 6            |                        |
|             | 計                             | 57         | 50           |                        |

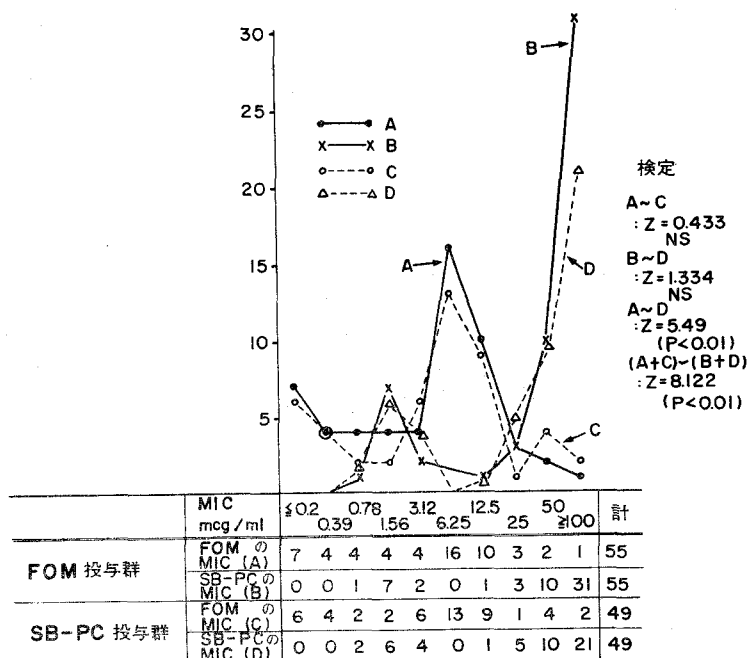


Fig. 2. 分離菌に対する FOM と SB-PC の MIC

に示すごとくいずれの投与群においても分離菌の FOM に対する感受性は、6.25 mcg/ml を中心に 1 峯性に分布したのに対し、SB-PC においては、1.56 mcg/ml と 100 mcg/ml に峯を有する 2 峯性曲線を呈し両群間で有意差は認められなかったが、FOM 投与群における FOM の MIC と SB-PC 投与群における SB-PC の MIC との間には有意の差 ( $p<0.01$ ) をもって FOM の感受性が SB-PC を勝っていた。なお、投与された薬剤に関係なく MIC が測定された計 104 株について FOM の MIC と SB-PC の MIC を比較すると同様に FOM の MIC が有意 ( $p<0.01$ ) に優れていた。したがってすでにみられた MIC の差は薬剤自体に起因するもので、薬剤割付けによる偏りではないと考えられた。また Fig. 3 に示すごとく同じ分離菌で同時に行なった DKB の MIC 測定には FOM 投与群と SB-PC 投与群の間に感受性の有意差は認められず、両群の起炎菌の一般薬剤に対する感受性は同程度であると考えられた。

以上のごとく FOM 投与群と SB-PC 投与群の患

者背景因子は、臨床的にみて意味のある差はなく、ほぼ均等であったので臨床効果の比較は充分可能であった。

### 3. 臨床効果

#### 1) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 8 に示すように、著効例は

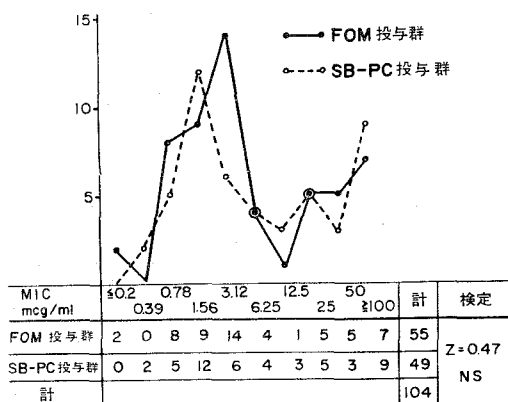


Fig. 3. 分離菌に対する DKB の MIC

Table 8. 総合臨床効果

|           | 症例数 | 著効           | 有効            | 無効            | 検定            |
|-----------|-----|--------------|---------------|---------------|---------------|
| FOM 投与群   | 57  | 9<br>(15.8%) | 24<br>(42.1%) | 24<br>(42.1%) | Z=0.190<br>NS |
| SB-PC 投与群 | 50  | 9<br>(18.0%) | 18<br>(36.0%) | 23<br>(46.0%) |               |

FOM 投与群に 9 例 (15.8%)，SB-PC 投与群に 9 例 (18.0%) と，著効率において SB-PC 投与群がやや勝ったが，著効を含めた有効例では FOM 投与群が 33 例 (57.9%)，SB-PC 投与群は 27 例 (54.0%) となり，FOM 投与群が総合有効率でやや優れていた。しかし両群の有効率の間に推計学的な有意の差はみられなかった。

疾患病態群別の構成率と各群別の臨床効果を Table 9 に示した。

第 1 群の単独感染に占める構成率は FOM 投与群では 48.7%，SB-PC 投与群では 57.5% であったが，臨床効果は Table 10 に示すように著効例は FOM 投

与群に 1 例，SB-PC 投与群に 6 例，有効例は FOM 投与群 8 例，SB-PC 投与群 7 例であり，著効を含めた有効率はそれぞれ 47.4% と 56.5% になり，SB-PC 投与群の有効率が高いように思われるが，推計学上有意差はなかった。

次に第 2 群においては Table 11 に示すごとく症例数は少ないが，FOM 投与群の 2 例はいずれも有効例で，SB-PC 投与群の 3 例では，著効，有効，無効ともおのおの 1 例であった。有効率は FOM 投与群が 100%，SB-PC 投与群では 66.7% となるが，推計学上の有意差はなかった。

第 3 群の症例数も Table 12 に示すようにわずかで

Table 9. 疾患病態群構成率と群別臨床効果

| FOM<br>投与群 | UTI 研究会<br>疾患病態群 | 症例数  | 構 成 率 |       | 総合臨床効果 |       |    | 総合有効率  |
|------------|------------------|------|-------|-------|--------|-------|----|--------|
|            |                  |      | 疾患病態群 | 単独・混合 | 著効     | 有効    | 無効 |        |
|            |                  | 単独感染 | 第1群   | 19    | 48.7%  | 68.4% | 1  | 8      |
| 第2群        | 2                |      | 5.1%  | 0     | 2      |       | 0  | 100.0% |
| 第3群        | 8                |      | 20.5% | 1     | 4      |       | 3  | 62.5%  |
| 第4群        | 10               |      | 25.6% | 6     | 3      |       | 1  | 90.0%  |
| 小計         | 39               |      | 100 % | 8     | 17     |       | 14 | 64.1%  |
| 混合感染       | 第5群              | 12   | 66.7% | 31.6% | 0      | 4     | 8  | 33.3%  |
|            | 第6群              | 6    | 33.3% |       | 1      | 3     | 2  | 66.7%  |
|            | 小計               | 18   | 100 % |       | 1      | 7     | 10 | 44.4%  |
| 計          |                  | 57   |       | 100%  | 9      | 24    | 24 | 57.9%  |

| SB-PC<br>投与群 | 単独感染 | 第1群 | 23 | 57.5% | 80.0% | 6 | 7  | 10 | 56.5% |
|--------------|------|-----|----|-------|-------|---|----|----|-------|
|              |      | 第2群 | 3  | 7.5%  |       | 1 | 1  | 1  | 66.7% |
|              |      | 第3群 | 2  | 5.0%  |       | 1 | 0  | 1  | 50.0% |
|              |      | 第4群 | 12 | 30.0% |       | 1 | 6  | 5  | 58.3% |
|              |      | 小計  | 40 | 100 % |       | 9 | 14 | 17 | 57.5% |
|              | 混合感染 | 第5群 | 8  | 80.0% | 20.0% | 0 | 3  | 5  | 37.5% |
|              |      | 第6群 | 2  | 20.0% |       | 0 | 1  | 1  | 50.0% |
|              |      | 小計  | 10 | 100 % |       | 0 | 4  | 6  | 40.0% |
|              | 計    |     | 50 |       | 100%  | 9 | 18 | 23 | 54.0% |

Table 10. 第 1 群における臨床効果

|           | 細菌尿<br>膿尿 | 正常化  | 改善   | 不変    | 細菌尿に対する効果     |
|-----------|-----------|------|------|-------|---------------|
|           |           |      |      |       |               |
| FOM 投与群   | 陰性化       | 1    | 0    | 4     | 5/19 (26.3%)  |
|           | 減少        | 0    | 0    | 1     | 1/19 (5.3%)   |
|           | 菌交代       | 2    | 1    | 2     | 5/19 (26.3%)  |
|           | 不変        | 2    | 1    | 5     | 8/19 (42.1%)  |
|           | 膿尿に対する効果  | 5/19 | 2/19 | 12/19 | 9/19 (47.4%)  |
|           | 細菌尿に対する効果 | 5/19 | 2/19 | 12/19 | 9/19 (47.4%)  |
| SB-PC 投与群 | 陰性化       | 6    | 0    | 6     | 12/23 (52.2%) |
|           | 減少        | 0    | 0    | 0     | 0/23 (-%)     |
|           | 菌交代       | 0    | 1    | 2     | 3/23 (13.0%)  |
|           | 不変        | 1    | 3    | 4     | 8/23 (38.8%)  |
|           | 膿尿に対する効果  | 7/23 | 4/23 | 12/23 | 13/23 (56.5%) |
|           | 細菌尿に対する効果 | 7/23 | 4/23 | 12/23 | 13/23 (56.5%) |

検定：Z = 1.101, NS

Table 11. 第2群における臨床効果

|           | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化 | 改善  | 不変  | 細菌尿に対する効果            |
|-----------|-----------|-----|-----|-----|----------------------|
|           |           |     |     |     |                      |
| FOM 投与群   | 陰性化       | 0   | 0   | 2   | 2/2 (100%)           |
|           | 減少        | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 菌交代       | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 不変        | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 膿尿に対する効果  | 0/2 | 0/2 | 2/2 | 総合有効率<br>2/2 (100%)  |
| SB-PC 投与群 | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化 | 改善  | 不変  | 細菌尿に対する効果            |
|           | 陰性化       | 1   | 0   | 1   | 2/3 (66.7%)          |
|           | 減少        | 0   | 0   | 0   | 0/3 (—%)             |
|           | 菌交代       | 0   | 0   | 0   | 0/3 (—%)             |
|           | 不変        | 0   | 0   | 1   | 1/3 (33.3%)          |
|           | 膿尿に対する効果  | 1/3 | 0/3 | 2/3 | 総合有効率<br>2/3 (66.7%) |

検定：Z = 0.323, NS

Table 12. 第3群における臨床効果

|           | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化 | 改善  | 不変  | 細菌尿に対する効果            |
|-----------|-----------|-----|-----|-----|----------------------|
|           |           |     |     |     |                      |
| FOM 投与群   | 陰性化       | 1   | 1   | 2   | 4/8 (50.0%)          |
|           | 減少        | 0   | 0   | 0   | 0/8 (—%)             |
|           | 菌交代       | 1   | 0   | 0   | 1/8 (12.5%)          |
|           | 不変        | 1   | 1   | 1   | 3/8 (37.5%)          |
|           | 膿尿に対する効果  | 3/8 | 2/8 | 3/8 | 総合有効率<br>5/8 (62.5%) |
| SB-PC 投与群 | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化 | 改善  | 不変  | 細菌尿に対する効果            |
|           | 陰性化       | 1   | 0   | 0   | 1/2 (50.0%)          |
|           | 減少        | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 菌交代       | 0   | 0   | 1   | 1/2 (50.0%)          |
|           | 不変        | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 膿尿に対する効果  | 1/2 | 0/2 | 1/2 | 総合有効率<br>1/2 (50.0%) |

検定：Z = 0.140, NS

Table 13. 第4群における臨床効果

|           | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化  | 改善   | 不変   | 細菌尿に対する効果             |
|-----------|-----------|------|------|------|-----------------------|
|           |           |      |      |      |                       |
| FOM 投与群   | 陰性化       | 6    | 2    | 0    | 8/10 (80.0%)          |
|           | 減少        | 0    | 0    | 0    | 0/10 (—%)             |
|           | 菌交代       | 1    | 0    | 0    | 1/10 (10.0%)          |
|           | 不変        | 1    | 0    | 0    | 1/10 (10.0%)          |
|           | 膿尿に対する効果  | 8/10 | 2/10 | 0/10 | 総合有効率<br>9/10 (90.0%) |
| SB-PC 投与群 | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化  | 改善   | 不変   | 細菌尿に対する効果             |
|           | 陰性化       | 1    | 0    | 3    | 4/12 (33.3%)          |
|           | 減少        | 0    | 0    | 0    | 0/12 (—%)             |
|           | 菌交代       | 3    | 0    | 3    | 6/12 (50.0%)          |
|           | 不変        | 1    | 1    | 0    | 2/12 (16.7%)          |
|           | 膿尿に対する効果  | 5/12 | 1/12 | 6/12 | 総合有効率<br>7/12 (58.3%) |

検定：Z = 2.494, (P &lt; 0.05)

あるが，FOM 投与群の8例においては著効1例，有効4例，無効3例で，著効を含めた有効率は62.5%となった。SB-PC 投与群の2例では，著効，無効が各1例で有効率は50.0%となり両群間に有意差はなかった。

第4群における臨床効果を Table 13 に示した。この群の単独感染に占める構成率は，FOM 投与群が25.6%，SB-PC 投与群が30.0%であった。著効例はFOM 投与群が6例（60.0%），SB-PC 投与群は1例（8.3%），有効例はFOM 投与群が3例（30.0%），SB-PC 投与群は6例（50.0%）であった。著効を含めた有効率はFOM 投与群が90.0%，SB-PC 投与群では58.3%となり，第4群においては推計学的有意

差 ( $p < 0.05$ ) をもって FOM 投与群に優れた効果が認められた。

なお，本解析症例の背景因子は両薬剤間で有意差はみられなかった。

第1群から第4群までの単独感染における総合臨床効果についてみると，FOM 投与群は39例中著効8例，有効17例，無効14例で，有効率は64.1%，SB-PC 投与群40例では著効9例，有効14例，無効17例で，有効率は57.5%となり，FOM 投与群の有効率がSB-PC 投与群をやや上まわってはいたが有意差を示すまでには至らなかった。

混合感染において第5群の臨床効果は Table 14 に示すように両群とも著効例はなく，FOM 投与群で有

Table 14. 第5群における臨床効果

| FOM 投与群   | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化  | 改善   | 不変   | 細菌尿に対する効果             |
|-----------|-----------|------|------|------|-----------------------|
|           | 陰性化       | 0    | 0    | 1    | 1/12 (8.3%)           |
|           | 減少        | 2    | 0    | 0    | 2/12 (16.7%)          |
|           | 菌交代       | 0    | 1    | 2    | 3/12 (25.0%)          |
|           | 不変        | 1    | 1    | 4    | 6/12 (50.0%)          |
|           | 膿尿に対する効果  | 3/12 | 2/12 | 7/12 | 総合有効率<br>4/12 (33.3%) |
| SB-PC 投与群 | 膿尿<br>細菌尿 | 正常化  | 改善   | 不変   | 細菌尿に対する効果             |
|           | 陰性化       | 0    | 0    | 0    | 0/8 (—%)              |
|           | 減少        | 0    | 0    | 0    | 0/8 (—%)              |
|           | 菌交代       | 1    | 2    | 2    | 5/8 (62.5%)           |
|           | 不変        | 0    | 0    | 3    | 3/8 (37.5%)           |
|           | 膿尿に対する効果  | 1/8  | 2/8  | 5/8  | 総合有効率<br>3/8 (37.5%)  |

検定：Z = 0.140, NS

効4例（33.3%），SB-PC 投与群で有効例は3例（37.5%）であり，有意の差はなかった。第6群の臨床効果を Table 15 に示したがFOM 投与群では6例中著効1例，有効3例，無効2例で，SB-PC 投与群2例は，有効，無効が各1例であり，有効率はそれぞれ66.7%と50.0%となり，この群でも有意差は認められなかった。混合感染の症例はFOM 投与群が18例，SB-PC 投与群は10例にすぎなかったが，第5群と第6群の総合臨床効果はFOM 投与群では，著効1例，有効7例，有効率は44.4%でSB-PC 投与群では，著効例はなく有効4例，有効率は40.0%であった。混合感染例においてもFOM 投与群の成績がやや勝っていたが，推計学上有意の差は認められなかった。

当然のことながら，両群とも単独感染例に対する治

療成績より劣っていた。

以上の症例をカテーテル留置群（第1群および第5群）と非留置群（第2群，第3群，第4群および第6群）に分けて，その臨床効果を Table 16 に示した。カテーテル留置症例はFOM 投与群，SB-PC 投与群ともに31例である。著効例はFOM 投与群では1例であるがSB-PC 投与群は6例で，有効例はFOM 投与群が12例，SB-PC 投与群は10例であった。有効率はFOM 投与群の42.0%をSB-PC 投与群の51.6%が上まわっていた。一方非留置症例はFOM 投与群が26例，SB-PC 投与群は19例であるが，FOM 投与群では著効8例，有効12例で有効率は76.9%となり，SB-PC 投与群の著効3例，有効8例，有効率57.9%に勝っていた。しかしカテーテル留置群，非留置群のいずれも臨床効果において推計学上の有意の差はなか

Table 15. 第6群における臨床効果

|           | 細菌尿<br>膿尿 | 正常化 | 改善  | 不変  | 細菌尿に対する効果            |
|-----------|-----------|-----|-----|-----|----------------------|
|           |           |     |     |     |                      |
| FOM 投与群   | 陰性化       | 1   | 1   | 1   | 3/6 (50.0%)          |
|           | 減少        | 0   | 0   | 0   | 0/6 (—%)             |
|           | 菌交代       | 1   | 0   | 0   | 1/6 (16.7%)          |
|           | 不変        | 0   | 0   | 2   | 2/6 (33.3%)          |
|           | 膿尿に対する効果  | 2/6 | 1/6 | 3/6 | 総合有効率<br>4/6 (66.7%) |
| SB-PC 投与群 | 細菌尿<br>膿尿 | 正常化 | 改善  | 不変  | 細菌尿に対する効果            |
|           | 陰性化       | 0   | 0   | 1   | 1/2 (50.0%)          |
|           | 減少        | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 菌交代       | 0   | 0   | 1   | 1/2 (50.0%)          |
|           | 不変        | 0   | 0   | 0   | 0/2 (—%)             |
|           | 膿尿に対する効果  | 0/2 | 0/2 | 2/2 | 総合有効率<br>1/2 (50.0%) |

検定：Z = 0.365, NS

Table 16. カテーテル留置群と非留置群の群別臨床効果

|      |           | 著効 | 有効 | 無効 | 計  | 有効率   | 検定      |
|------|-----------|----|----|----|----|-------|---------|
| 留置群  | FOM 投与群   | 1  | 12 | 18 | 31 | 42.0% | Z=1.210 |
|      | SB-PC 投与群 | 6  | 10 | 15 | 31 | 51.6% | NS      |
| 非留置群 | FOM 投与群   | 8  | 12 | 6  | 26 | 76.9% | Z=1.492 |
|      | SB-PC 投与群 | 3  | 8  | 8  | 19 | 57.9% | NS      |

った。

## 2) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する両薬剤の臨床効果を Table 17 に示

Table 17. 細菌尿に対する効果

|           | 陰性化 | 減少 | 菌交代 | 不変 | 計  | 検定                     |
|-----------|-----|----|-----|----|----|------------------------|
| FOM 投与群   | 23  | 3  | 11  | 20 | 57 | $\chi^2 = 4.756$<br>NS |
| SB-PC 投与群 | 20  | 0  | 16  | 14 | 50 |                        |

した。FOM 投与群57例の細菌尿消失例は23例、SB-PC 投与群では50例中20例で、両群とも細菌陰性化率は40%と全く優劣がなかった。そのほかは FOM 投与群では減少例3例、菌交代例11例、不変例20例で、SB-PC 投与群に減少例はなく、菌交代例16例、不変

例14例であり、両薬剤の細菌尿に対する効果に有意差は認められなかった。

これを単独感染と混合感染に分けてみると Table 18 に示すように単独感染では FOM 投与群、SB-PC 投与群ともに細菌尿消失例は19例であり、陰性化率はそれぞれ48.7%と47.5%で同程度であった。混合感染においては FOM 投与群の消失例は4例(22.2%)、SB-PC 投与群は1例(10.0%)であり、混合感染における効果は両群とも著しく劣っていた。

さらに細菌尿に対する効果をカテーテル留置群と非留置群で群別してみると、その結果は Table 19 に示すごとくカテーテル留置症例では、細菌尿消失例が FOM 投与群に6例(19.4%)、SB-PC 投与群に12例

Table 18. 単独感染，混合感染別の細菌尿に対する効果

|      |           | 陰性化 | 減少 | 菌交代 | 不変 | 計  | 検定                     |
|------|-----------|-----|----|-----|----|----|------------------------|
| 単独感染 | FOM 投与群   | 19  | 1  | 7   | 12 | 39 | $\chi^2 = 1.560$<br>NS |
|      | SB-PC 投与群 | 19  | 0  | 10  | 11 | 40 |                        |
| 混合感染 | FOM 投与群   | 4   | 2  | 4   | 8  | 18 | $\chi^2 = 4.559$<br>NS |
|      | SB-PC 投与群 | 1   | 0  | 6   | 3  | 10 |                        |

Table 19. カテーテル留置群と非留置群別の細菌尿に対する効果

|               |           | 陰性化 | 減少 | 菌交代 | 不変 | 計  | 検定             |
|---------------|-----------|-----|----|-----|----|----|----------------|
| カテーテル<br>留置群  | FOM 投与群   | 6   | 3  | 8   | 14 | 31 | $\chi^2=5.360$ |
|               | SB-PC 投与群 | 12  | 0  | 8   | 11 | 31 | NS             |
| カテーテル<br>非留置群 | FOM 投与群   | 17  | 0  | 3   | 6  | 26 | $\chi^2=5.558$ |
|               | SB-PC 投与群 | 8   | 0  | 8   | 3  | 19 | NS(P<0.10)     |

(38.7%) みられ、SB-PC 投与群の成績が勝っているようであるが FOM 投与群に 3 例の細菌尿減少例があり、菌交代例、不変例を加えて検討すると両薬剤間の有意差は認められなかった。一方非留置群においては、FOM 投与群に 17 例の細菌尿消失例があり、SB-PC 投与群は 8 例で菌陰性化率は前者が 65.4%，後者が 42.1% でカテーテル留置群とは逆に FOM 投与群の成績が優れた傾向 ( $p<0.10$ ) を示したが、非留置群でも両薬剤間の有意差はなかった。

次に起炎菌別の細菌学的効果を Table 20 に示し、さらに混合感染の場合には各菌種ごとに分類して、薬

剤投与による菌種別の消失率を Table 21 に示した。起炎菌に対する治療効果を症例数でみた場合は前に述べたごとく両薬剤間に有意の差は認められないが、分離菌に対するおのおのの細菌学的効果は、緑膿菌群では FOM 投与で 47.2%，SB-PC 投与で 56.7% の消失率を示し、変形菌群では FOM 投与で 75.0%，SB-PC 投与で 96.7% の消失率となった。両薬剤とも変形菌群に対する効果が緑膿菌を上まわったが、緑膿菌群に対しても変形菌群に対しても SB-PC 投与群の菌消失率が優れていた。この成績の差は FOM 投与群に緑膿菌混合感染患者が多かった (FOM 投与群 10 例、

Table 20. 起炎菌別の細菌学的効果

| 起 炎 菌                  | FOM 投与群 |     |    |     |    | SB-PC 投与群 |     |    |     |    |
|------------------------|---------|-----|----|-----|----|-----------|-----|----|-----|----|
|                        | 症例数     | 陰性化 | 減少 | 菌交代 | 不変 | 症例数       | 陰性化 | 減少 | 菌交代 | 不変 |
| <i>Ps. aeruginosa</i>  | 18      | 7   | 1  | 2   | 8  | 21        | 8   | 0  | 4   | 9  |
| <i>Ps. fluorescens</i> | 1       | 0   | 0  | 0   | 1  | 1         | 1   | 0  | 0   | 0  |
| <i>Ps. cepacia</i>     | 2       | 2   | 0  | 0   | 0  | 2         | 1   | 0  | 0   | 1  |
| <i>Pro. mirabilis</i>  | 7       | 4   | 0  | 2   | 1  | 8         | 4   | 0  | 4   | 0  |
| <i>Pro. vulgaris</i>   | 3       | 2   | 0  | 1   | 0  | 1         | 1   | 0  | 0   | 0  |
| <i>Pro. morgani</i>    | 2       | 1   | 0  | 1   | 0  | 2         | 1   | 0  | 1   | 0  |
| <i>Pro. rettgeri</i>   | 4       | 2   | 0  | 1   | 1  | 3         | 2   | 0  | 0   | 1  |
| <i>Pro. inconstans</i> | 2       | 1   | 0  | 0   | 1  | 2         | 1   | 0  | 1   | 0  |
| Ps. 混合感染               | 10      | 1   | 2  | 2   | 5  | 3         | 1   | 0  | 0   | 2  |
| Pro. 混合感染              | 4       | 2   | 0  | 1   | 1  | 5         | 0   | 0  | 5   | 0  |
| Ps. + Pro. 混合感染        | 4       | 1   | 0  | 1   | 2  | 2         | 0   | 0  | 1   | 1  |
| 計                      | 57      | 23  | 3  | 11  | 20 | 50        | 20  | 0  | 16  | 14 |

Table 21. 分離菌別の細菌学的効果

| 分 離 菌                   | FOM 投与群 |    |    |         | SB-PC 投与群 |    |    |         |
|-------------------------|---------|----|----|---------|-----------|----|----|---------|
|                         | 株数      | 消失 | 存続 | 消失率 (%) | 株数        | 消失 | 存続 | 消失率 (%) |
| <i>Ps. aeruginosa</i>   | 32      | 14 | 18 | 43.8    | 26        | 14 | 12 | 53.8    |
| <i>Ps. fluorescens</i>  | 1       | 0  | 1  | 0       | 0         | —  | —  | —       |
| <i>Ps. alcaligenes</i>  | 0       | —  | —  | —       | 1         | 1  | 0  | 100     |
| <i>Ps. cepacia</i>      | 2       | 2  | 0  | 100     | 2         | 1  | 1  | 50.0    |
| <i>Ps. putrefaciens</i> | 1       | 1  | 0  | 100     | 0         | —  | —  | —       |
| <i>Ps. putida</i>       | 0       | —  | —  | —       | 1         | 1  | 0  | 100     |
| <i>Pro. mirabilis</i>   | 8       | 7  | 1  | 87.5    | 12        | 12 | 0  | 100     |
| <i>Pro. vulgaris</i>    | 6       | 6  | 0  | 100     | 3         | 3  | 0  | 100     |
| <i>Pro. morgani</i>     | 7       | 4  | 3  | 57.1    | 4         | 4  | 0  | 100     |
| <i>Pro. rettgeri</i>    | 5       | 3  | 2  | 60.0    | 3         | 2  | 1  | 66.7    |
| <i>Pro. inconstans</i>  | 2       | 1  | 1  | 50.0    | 3         | 3  | 0  | 100     |
| 計                       | 64      | 38 | 26 | 59.4    | 55        | 41 | 14 | 74.5    |

SB-PC 投与群3例) ことがその一因であるかもしれない。

分離菌に対する両薬剤の感受性と薬剤投与後の細菌尿の消失を症例数で Table 22 に示した。両群とも50

Table 22. 分離菌の薬剤感受性と細菌尿の消長

| MIC<br>(mcg/ml) | FOM 投与群 |    |     |    |    | SB-PC 投与群 |    |     |    |    |
|-----------------|---------|----|-----|----|----|-----------|----|-----|----|----|
|                 | 消失      | 減少 | 菌交代 | 不変 | 計  | 消失        | 減少 | 菌交代 | 不変 | 計  |
| 0.2 以下          | 5       | 0  | 1   | 1  | 7  | 0         | 0  | 0   | 0  | 0  |
| 0.39            | 2       | 0  | 2   | 0  | 4  | 0         | 0  | 0   | 0  | 0  |
| 0.78            | 2       | 1  | 1   | 0  | 4  | 1         | 0  | 1   | 0  | 2  |
| 1.56            | 1       | 1  | 1   | 1  | 4  | 4         | 0  | 2   | 0  | 6  |
| 3.12            | 1       | 0  | 2   | 1  | 4  | 3         | 0  | 1   | 0  | 4  |
| 6.25            | 4       | 0  | 4   | 8  | 16 | 0         | 0  | 0   | 0  | 0  |
| 12.5            | 4       | 0  | 0   | 6  | 10 | 0         | 0  | 0   | 1  | 1  |
| 25              | 1       | 1  | 0   | 1  | 3  | 2         | 0  | 2   | 1  | 5  |
| 50              | 1       | 0  | 0   | 1  | 2  | 4         | 0  | 3   | 3  | 10 |
| 100以上           | 1       | 0  | 0   | 0  | 1  | 5         | 0  | 7   | 9  | 21 |
| 計               | 22      | 3  | 11  | 19 | 55 | 19        | 0  | 16  | 14 | 49 |

または 100 mcg/ml 以上の MIC で細菌尿が消失した症例もあり，薬剤感受性と治療効果との間に相関関係は認められなかった。

### 3) 副作用

副作用の検討は，投与前の皮内反応で陽性と判定された1症例と，投与前から患者が重態で主治医が試験

不適当と判断して，投与を中止した1症例（いずれも FOM 群）の2症例を除きその他の除外および脱落例をも含めた162例（FOM 投与群81例，SB-PC 投与群81例）について行なわれた。両群において特記すべき自覚的副作用はなく，他覚的な副作用は Table 23 に示したように FOM 投与群に8例（9.9%），SB-PC

Table 23. 副作用

|           | 検討症例数 | 副作用有                   | 副作用無      | 副作用出現率 | 検定                   |
|-----------|-------|------------------------|-----------|--------|----------------------|
| FOM 投与群   | 81    | 8                      | 73        | 9.9%   | $\chi^2=0.313$<br>NS |
| SB-PC 投与群 | 81    | 6                      | 75        | 7.4%   |                      |
| FOM 投与群   |       |                        | SB-PC 投与群 |        |                      |
| 年齢        | 性     | 副作用                    | 年齢        | 性      | 副作用                  |
| 36        | ♂     | GOT 20-51, GPT 12-40   | 74        | ♂      | GOT 21-63, GPT 16-43 |
| 83        | ♀     | GOT 28-51, GPT 23-43   | 70        | ♂      | GOT 29-45, GPT 22-38 |
| 46        | ♀     | 3日目より顔面、手背の浮腫性腫脹       | 20        | ♀      | 3日目に皮疹(投与中止)         |
| 75        | ♀     | BUN 24-64.5mg/dl       | 73        | ♂      | BUN 24-40 mg/dl      |
| 31        | ♂     | GOT 16-47, GPT 12-59   | 68        | ♀      | GOT 24-45, GPT 8-28  |
| 59        | ♂     | GOT 13-165, GPT 10-189 | 42        | ♂      | GOT 26-41, GPT 22-37 |
| 32        | ♀     | GOT 43-65, GPT 23-55   |           |        |                      |
| 61        | ♂     | GOT 15-33, GPT 21-49   |           |        |                      |

投与群には6例（7.4%）認められたが推計学的に有意差はなかった。

副作用の内容は FOM 投与群では，投与3日目より顔面，手背に軽度の浮腫性腫脹が生じたもの1例，BUN の上昇1例，GOT，GPT の上昇が6例である。これに対し SB-PC 投与群は，投与3日目に全身の皮疹が生じ，投与が中止されたもの1例，BUN の上昇1例，そして GOT，GPT の上昇が4例であった。これらの副作用発現例のうち，薬剤投与が中止されたのは，SB-PC 投与群にみられた皮疹発症症例だけである。

なお，一般血液検査（赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，白血球数および白血球百分率），血清電解質（Na，K，Cl）およびアルカリフォスファターゼ値に異常な変動をきたした症例は，両薬剤とも1例もなかった。

### 総括ならびに考察

緑膿菌ならびに変形菌に対する FOM の臨床効果および副作用を検討する目的で，新潟県下13施設の泌尿器科においてこれらの細菌を起炎菌とした尿路感染症に SB-PC を基準薬として比較対照試験を実施し

た。SB-PC を基準薬とした理由は、本剤が FOM と同様グラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に広く抗菌性を有するとともに、緑膿菌および変形菌感染症治療薬として認められているためである。

投与量の決定は FOM の全国集計<sup>3)</sup>と SB-PC の常用量<sup>9)</sup>を参考として両薬剤とも 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注とし、投与期間は UTI 研究会の薬効評価基準にしたがって 5 日間とした。薬効比較試験を行なうにあたって、投与薬剤に対する主治医の主観の入る余地を可及的に取り除くべきであるが、静注用 FOM はこれを溶解液にて溶解する際若干の熱を発生する。この性質を知っている主治医は基準薬の SB-PC のと識別することができるため、二重盲検法は施行不可能であった。したがって今回われわれが行なった比較試験は、あらかじめ controller によって無作為に割付けられた薬剤番号の順序にしたがって投与することを申し合せ、これを厳守し、臨床効果の判定に際しては実際の臨床試験に携わらなかった新潟大学泌尿器科教室から判定小委員会を構成し、UTI 研究会の慢性症における薬効評価基準にのっとり、予め controller により投与薬剤名などを blind 化された調査表の膿尿と細菌尿の消長から効果判定がなされ、同時に副作用の検討も行なわれたので、客観性ある結果が得られたものと思われる。

この比較試験において FOM または SB-PC の投与対象となった症例の総数は 164 例であったが、試験の実施に先立って定められた除外または脱落の条件に該当した症例は 57 例となった。この数が比較的多い理由は、尿検査および細菌検査用のサンプルの採取が薬剤投与の直前に行なわれたためである。したがって薬効比較試験の条件を完全に満たした症例は 107 例で、FOM 投与群 57 例、SB-PC 投与群 50 例となったが、両薬剤投与群間の患者の背景因子の検討では臨床的に意味のある有意差は認められず、臨床効果の検討は充分可能であった。

本試験の対象菌を緑膿菌または変形菌としたために、薬剤投与症例はすべて慢性複雑性尿路感染症となった。これに対する FOM と SB-PC の総合治療成績は、FOM 投与群においては著効を含めた有効率が 57.9 % であり、SB-PC 投与群では 54.0 % となった。FOM 投与群の有効率がやや優位ではあるが、推計学上の有意差はなく両剤の有効性は同等と認められた。この成績は FOM の open trial の全国集計<sup>3)</sup>における慢性複雑性尿路感染症 64 例の有効率 63.5 % には劣るが、これは大腸菌以下多種類の細菌を起炎菌とした尿路感染症の治療成績であり、われわれは難治性であ

る緑膿菌と変形菌を対象としたことの差であると考えられる。ちなみに近藤ら (1974)<sup>9)</sup> の緑膿菌を主とした慢性複雑感染症に対する SB-PC の治療成績は有効率 57.1 % であり、高安ら (1972)<sup>10)</sup> の緑膿菌および変形菌による尿路感染症 58 例では、有効 13 例、やや有効 18 例、無効 27 例となっている。投与量、投与時間、評価方法などが必ずしも一致はしないが、これらの成績からわれわれの臨床効果についても正しく評価して良いと思われる。

複雑性尿路感染症に対して SB-PC の大量投与が推奨されているので<sup>9,10)</sup> 今後さらに FOM についても投与量が検討されるべきであろう。

このたびわれわれが検討した FOM と SB-PC の薬効比較試験において、総合臨床効果で両薬剤間の有意差はなかったが、2, 3 FOM が有意差をもって優位にあった点が認められた。

その第 1 は、疾患病態群別にみた臨床効果においてカテーテルを留置していない下部尿路感染症 (第 4 群) で FOM 投与群に有意に高い有効率が得られた点である。第 4 群の症例数は FOM 投与群 10 例、SB-PC 投与群 12 例で、あまり多い患者数ではないが各投与群症例数のそれぞれ 25.6 % と 30.0 % を占め第 1 群に次いでいる。SB-PC 投与群の有効率 58.3 % に対し FOM 投与群は 90.0 % と高い有効率を示し推計学上有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。第 4 群における起炎菌別の臨床効果は Table 24 に示すごとくであるが、変形菌群において臨床効果の差の傾向 ( $p < 0.05$ ) が現れた。

第 2 には、分離菌に対する両薬剤の MIC 測定において、FOM が有意に高い感受性を示した点である。最小発育阻止濃度とその分離菌数を示したグラフにおいて、SB-PC は 1.56 mcg/ml に低い峯と、100 mcg/ml に高い峯を有する 2 峯性曲線を描いたのに対し FOM では 6.25 mcg/ml を峯とした 1 峯性曲線となり、両薬剤間には 0.01 以下の危険率で有意の差が認められた。しかしこの差は薬剤自体に起因するものと考えられ、同じ分離菌に対する DKB の MIC にも有意差がみられなかったことから、両群の分離菌の間に背景因子の差が存在しないことがうかがえる。SB-PC の感受性がより低かった理由は、本薬剤がすでに広く使用されているため耐性菌がかなり出現しているのかもしれない。しかしながら菌種別にみた薬剤投与後の菌陰性化率では SB-PC 投与群がより高い成績を示しており、血中濃度、組織内吸収濃度、尿中排泄率とともに宿主の条件により *in vitro* の薬剤感受性の成績がかならずしも *in vivo* の効果と一致しないようであ

Table 24. 第4群における起炎菌別の臨床効果

|           | 起 炎 菌                  | 症例数 | 著効 | 有効 | 無効 | 検 定              |
|-----------|------------------------|-----|----|----|----|------------------|
| FOM 投与群   | <i>Ps. aeruginosa</i>  | 2   | 1  | 1  | 0  | Z = 1.113<br>NS  |
|           | <i>Ps. cepacia</i>     | 1   | 0  | 1  | 0  |                  |
| SB-PC 投与群 | <i>Ps. aeruginosa</i>  | 7   | 1  | 3  | 3  | NS<br>(P < 0.10) |
| FOM 投与群   | <i>Pro. mirabilis</i>  | 2   | 2  | 0  | 0  |                  |
|           | <i>Pro. vulgaris</i>   | 2   | 1  | 1  | 0  |                  |
|           | <i>Pro. morganii</i>   | 1   | 1  | 0  | 0  |                  |
|           | <i>Pro. rettgeri</i>   | 1   | 0  | 0  | 1  |                  |
|           | <i>Pro. inconstans</i> | 1   | 1  | 0  | 0  |                  |
| SB-PC 投与群 | <i>Pro. mirabilis</i>  | 3   | 0  | 3  | 0  |                  |
|           | <i>Pro. morganii</i>   | 1   | 0  | 0  | 1  |                  |
|           | <i>Pro. inconstans</i> | 1   | 0  | 0  | 1  |                  |

る。

副作用についてはその発現頻度が FOM 投与群で 9.9%，SB-PC 投与群で 7.4% とわずかに FOM 投与群に多くみられたが，これには推計学上の有意の差はなかった。内容についてみると両群とも GOT，GPT の軽度上昇が最も多く，その頻度は open trial における全国集計の結果とほぼ同様であった。FOM 投与群で 1 例が著明上昇したが，その後の追跡調査で 2 週目にはほぼ正常に回復していたことを付記しておく。BUN の上昇が両群とも 1 例みられたが，尿路感染症においては多かれ少なかれ腎機能障害を伴うので，薬剤の直接的影響によるものであるとは断言できない。そのほか FOM 投与群に顔面と手背に浮腫性腫脹をきたした症例が 1 例あった。この患者の BUN は正常で血清電解質にも異常はなく，浮腫は間もなく消退した。

副作用のため投与が中止された症例は，SB-PC 投与例の皮疹発生例の 1 例だけであり，FOM 投与群では投与前の皮内反応で薬剤過敏性ありと判定されて投与が行なわれなかった 1 例は別として，全例に中止例はなかった。

静注用 FOM および SB-PC には 1 バial 中にそれぞれ 667 mg，221 mg の Na を含有するが，両薬剤投与群ともに血清電解質に変動は認められなかった。また血液検査値に対するなんらの影響も認められなかった。

## 結 論

緑膿菌ならびに変形菌性感染症に対する FOM の臨床効果および副作用を検討する目的で，慢性複雑性尿路感染症患者を対象とし，SB-PC を基準薬としてそれぞれ 1 回 2 g 1 日 2 回，5 日間の点滴静注を行ない，臨床効果，細菌学的効果ならびに副作用について両薬剤の比較を single blind 法により実施し，以下のごと

き結論を得た。

1. 緑膿菌または変形菌を起炎菌とした慢性複雑性尿路感染症に対する FOM と SB-PC の総合臨床効果には有意差が認められなかった。
2. 疾患病態群別の臨床効果において，第 4 群で有意の差をもって FOM に優れた有効性が認められた。
3. 分離菌に対する FOM と SB-PC の MIC 測定の結果，有意の差で FOM に高い感受性が得られたが薬剤投与後の細菌尿消失率に両薬剤間の有意差は認められなかった。
4. 副作用の出現頻度においても両薬剤間に有意差はなかった。みられた副作用はいずれも軽度で，かつ少数例に限られ FOM は SB-PC と同様に充分臨床的応用に値するものである。

本論文の要旨は第 230 回日本泌尿器科学会新潟地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Foltz, E. L. et al.: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* **1969**: 316, 1970.
- 2) Kwan, K. C. et al.: Pharmacokinetics of phosphonomycin in man. I. Intravenous administration. *J. Pharm. Sci.*, **60**: 678, 1971.
- 3) 第 22 回日本化学療法学会西日本支部総会，ラウンドテーブルディスカッション(静注用 Fosfomycin (FOM-Na) の評価) *Chemotherapy*, **23**: 3226, 1975.
- 4) 静注用 Fosfomycin (FOM-Na) 論文特集，*Chemotherapy*, **23**: 3544~3605, 1975.
- 5) 石神襄次・ほか：二重盲検法による Fosfomycin の急性下部尿路感染症に対する臨床評価。泌尿紀要，**21**: 971, 1975.

- 6) 穴戸仙太郎ほか：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. 泌尿紀要, **22**: 157, 1976.
- 7) 大越正秋・ほか：UTI 薬効評価基準. 第25回日本化学療法学会総会, 1977年6月9日. 岐阜市
- 8) Sulfbenzylpenicillin 論文特集. Chemotherapy, **19**: 863~1078, 1971.
- 9) 近藤捷嘉・ほか：慢性複雑性尿路感染症に対する Sulfbenzylpenicillin の臨床的検討, 西日泌尿, **36**: 515, 1974.
- 10) 西島高明・ほか：泌尿器科領域における Sulbenicillin (SB-PC) の大量使用経験, 新薬と臨床, **25**: 65, 1976.
- 11) 高安久雄・ほか：変形菌, 緑膿菌による尿路感染症に対する Sulbenicillin の基礎的. 臨床的検討, 日本臨床, **30**: 2317, 1972.  
(1978年11月1日迅速掲載受付)