

Panfuran-S の急性膀胱炎に対する二重盲検法 による臨床的評価

川 井 博¹⁾
生 亀 芳 雄²⁾
近 喰 利 光³⁾
陳 淳 水⁴⁾
中 神 義 三⁵⁾

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECT OF PANFURAN-S FOR ACUTE CYSTITIS BY DOUBLE BLIND METHOD

Hiroshi KAWAI, Yoshio IKI, Toshimitsu KONZIKI,
Bansui CHIN and Yoshizo NAKAGAMI

The clinical effects of Panfuran-S (test drug abbreviated as FT) on acute simple cystitis were studied by the double blind method with cephalexin (CEX) as the control drug.

The total number of subjects was 107 cases, of which 81 cases could be evaluated about the effects on the 4th day, 74th cases on the 7th day.

In the separate evaluation of subjective symptoms, leukocytes in urine and bacteria in urine (microscopy) on the 4th and 7th day, there was no significant difference between the FT and the CEX group.

Clinical effects totally evaluated according to the criteria on subjective symptoms, leukocytes in urine and bacteria in urine on the 4th and 7th day showed no significant difference between the FT and the CEX group.

The efficacy rates of FT on 4th and 7th day were 70.0% and 71.8%, and that of CEX were 85.0% and 91.4% respectively.

Most of clinically isolated strains were *E. coli*. In the relation of clinical effects to the disc sensitivity to *E. coli* on the 4th day, no significant difference was observed between the FT and the CEX group.

Side effects (gastrointestinal disorders) were observed in 26% of the FT and in 14% of the CEX group, but according to hematological and blood chemistry findings before and after administration of FT and CEX, no disorders caused by drugs were observed.

は じ め に

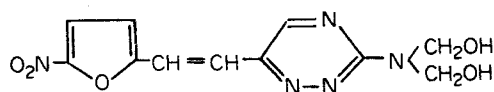
われわれは被検剤として Panfuran-S 腸溶錠 (1錠
中 250 mg 含有), 対照剤として cephalexin (1錠

中 250 mg 力価含有) を急性膀胱炎に使用し, 両剤間の臨床的効果に差があるか否かを, 二重盲検法により検討した。

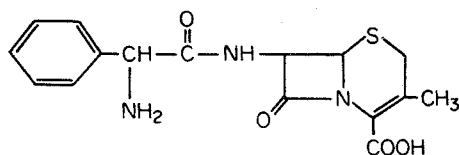
Panfuran-S および cephalexin の構造式は Fig. 1 に示したようで, 両剤ともその抗菌スペクトルは広範囲である¹⁻³⁾。

一般に尿路感染症に対する薬剤効果を検討するさい, 症例数が多いこと, 発生年齢がほぼ一定していること, 宿主の background が似ていること, さらに

- 1) 日本医科大学泌尿器科教室 (主任川井博教授)
- 2) 関東通信病院泌尿器科部長
- 3) 日本医科大学附属病院助教授
- 4) 日本医科大学附属第一病院助教授
- 5) 日本医科大学附属第一病院講師



Panfuran-S



Cephalexin

Fig. 1. Panfuran-S および Cephalexin の構造式
起炎菌の消失と症状の軽減との間に平行的な傾向がみられることなどで、急性膀胱炎がその対象疾患として一般に選ばれる⁴⁾。したがってわれわれも急性単純性膀胱炎をその対象とした。

なお、急性単純性膀胱炎では自然治癒率が高いといわれているが、各集団の症例構成にvarietyがなければ二重盲検法による検討の障害とはならない。

実験方法

1. 協同研究機関

日本医科大学 附属病院、日本医科大学 附属 第一病院、関東通信病院および牧田総合病院の各泌尿器科の4機関とした。

2. 投与薬剤

被検および対照剤はその形、色、大きさなどを同一とした。cephalexin は従来 カプセルとして使用されているが、これを錠剤として使用した。なお、この錠剤はカプセルのものと比較し、血中、尿中濃度に変化のないことを確認している。

3. 薬剤の割付け

両剤を controller (日本医科大学微生物学免疫学教室 木村義民 教授) が無作為に割付けをおこない、key code を実験が終るまで封印し保管した。

4. 投与方法

無作為に割付けした薬剤を投与番号に従って来院患者順にこれを投与した。

投与量は1回1錠、1日4錠とし、6日間服用させた。なお、投与中は鎮痛、鎮痙剤および消炎剤などの併用を禁止した。

5. 実験症例

原則として、女子の急性単純性膀胱炎患者を対象とした。ただし、(イ)すでに化学療法を受けている症

例、(ロ)顕微鏡的に無菌である症例、(ハ)尿中白血球数が10/1視野(400倍)以下の症例、(ニ)治療をさまたげる合併症のある症例などは除外した。

6. 観察時期

観察時期は初回投薬日を第1病日とし、第4および第7病日を観察時期としたが、この日が日曜あるいは祝日の場合は第5、第8病日とした。

7. 観察項目

性、年齢別分布および自覚症状、尿中白血球所見(検鏡)、起炎菌の同定、ディスク感受性成績さらに副作用、薬剤投与前後の血液、血液化学所見などについて観察した。

8. 観察項目の分析

観察項目の集積の分析に関しては、あとでくわしく述べるが、有意差検定はそれぞれの場合に応じて χ^2 検定、sign test を用い危険率5%で判定した。

9. 総合判定の基準

臨床効果の総合判定の基準としては、自覚症状の消失、尿中白血球の正常化および尿中細菌(検鏡)の陰性化がみられたものを著効、これら三者が全く不変のものおよび細菌の減少があまりみられず残りの二者が不変のものを無効、これら以外のものを有効とした。

実験成績

1. 症例の構成

薬剤投与総例数は107例であるが、第4病日判定可能例数は81例、第7病日判定可能例数は74例であった。

観察時期と検討症例数を Panfuran-S 腸溶錠(FT)と cephalexin (CEX) について、それぞれまとめた結果は Table 1 のようで、第4病日、第7病日のいずれにおいても両剤の症例数の間に有意の差はみられなかった。

2. 脱落例とその理由

第4病日および第7病日における両剤の脱落例数は、Table 2 に示したとおりである。

FT においては第4病日、第7病日がそれぞれ10、11例、CEX では16、22例が脱落した。

合併症は腎盂腎炎、腎結石、膀胱結石などであった。なお、両剤の脱落例数の間には、sign test で有意の差は認められなかった。

3. 性別の症例構成

対象例としては、原則として女性に限るようにしたが、症例数の関係からわずかながら男性も含まれる結果となった。

両剤の第4病日および第7病日における検討可能例

Table 1. 観察時期と検討症例数

薬 剤	観察時期	第4病日	第7病日
FT		40	39
CEX		41	35
計		81	74

 $\chi^2=0.147$ N.S. (not significant)

Table 2. 脱落例とその理由

理 由	観察時期		第7病日	
	第4病日	第7病日	FT	CEX
Check 時に来院せず	7	11	8	17
合併症あり	1	2	1	2
その他				
規定の服用せず	0	1	0	1
尿検査施行せず	2	0	2	0
初診時尿中白血球 9以下のもの	0	2	0	2
計	10	16	11	22

数の性別分布は、Table 3 に示したようで両剤間に有意の差は認められなかった。

4. 年齢別の症例構成

Table 3. 性別の症例構成

	薬 剤	性別		計	検 定
		女	男		
第4病日	FT	37	3	40	$\chi^2=0$ N.S.
	CEX	38	3	41	
	計	75	6	81	
第7病日	FT	36	3	39	$\chi^2=0.029$ N.S.
	CEX	32	3	35	
	計	68	6	74	

両剤の第4病日および第7病日における検討可能例数の年齢を、20歳未満から10歳ごとに60歳以上の群までに分けて、その分布をみると Table 4 のようで、両剤間に有意の差は認められなかった。

Table 4. 年齢別の症例構成

	年齢別 薬 剤	20歳未満	20歳 29歳	30歳 39歳	40歳 49歳	50歳 59歳	60歳以上	計	検 定
第4病日	FT	2	9	15	8	4	2	40	$\chi^2=2.631$ N.S.
	CEX	0	9	14	9	6	3	41	
	計	2	18	29	17	10	5	81	
第7病日	FT	2	9	15	7	3	3	39	$\chi^2=2.423$ N.S.
	CEX	1	10	10	5	6	3	35	
	計	3	19	25	12	9	6	74	

5. 自覚症状に対する効果

自覚症状を頻尿、排尿痛、残尿感および排尿後不快感の4つに分け、その程度を、強いもの(++)、中等度のもの(+), わずかなもの(±), 全く訴えないもの(-)として、FT 40例、CEX 41例について投与前の分布および第4病日の効果について、両剤間で比較すると Table 5 のようで、両剤間に有意の差は認められなかった。

同様に FT 39例、CEX 35例について第7病日を比較したものは Table 6 のようで、第7病日の成績でも両剤の間に有意の差は認められなかった。

なお、投与前の残尿感を訴えた症例についてみると、FT では39例中38例、CEX では35例中29例で、(+)以上の症例だけを比較すると FT は39例中36例、CEX は35例中28例で、FT 群に中等度以上の残尿感を訴える患者が多かった。

Table 5. 自覚症状に対する効果(第4病日)

自覚症状	薬 剤	投 与 前						第 4 病 日					
		++	+	±	-	計	検 定	++	+	±	-	計	検 定
頻 尿	FT	17	21	2	0	40	$\chi^2=6.660$ N.S.	1	8	8	23	40	$\chi^2=2.074$ N.S.
	CEX	26	12	1	2	41		0	5	10	26	41	
排尿痛	FT	14	19	5	2	40	$\chi^2=7.134$ N.S.	0	6	11	23	40	$\chi^2=4.995$ N.S.
	CEX	22	16	0	3	41		1	2	7	31	41	
残尿感	FT	6	30	3	1	40	$\chi^2=5.476$ N.S.	1	6	14	19	40	$\chi^2=2.427$ N.S.
	CEX	12	24	1	4	41		0	3	15	23	41	
排尿後 不快感	FT	7	28	5	0	40	$\chi^2=7.233$ N.S.	0	6	11	23	40	$\chi^2=1.584$ N.S.
	CEX	12	19	6	4	41		0	4	8	29	41	

Table 6. 自覚症状に対する効果（第7病日）

自覚症状	薬 剤	投 与 前						第 7 病 日					
		卅	+	±	-	計	検 定	卅	+	±	-	計	検 定
頻 尿	FT	16	21	1	1	39	$\chi^2=5.279$	0	4	3	32	39	$\chi^2=1.422$
	CEX	22	11	0	2	35	N.S.	0	2	1	32	35	N.S.
排尿痛	FT	16	13	7	3	39	$\chi^2=7.006$	0	4	3	32	39	$\chi^2=1.881$
	CEX	19	13	0	3	35	N.S.	0	1	2	32	35	N.S.
残尿感	FT	4	32	2	1	39	$\chi^2=9.037$	0	4	5	30	39	$\chi^2=3.949$
	CEX	9	19	1	6	35	$p<0.05^*$	0	0	4	31	35	N.S.
排尿後 不快感	FT	6	27	4	2	39	$\chi^2=6.184$	0	4	4	31	39	$\chi^2=3.827$
	CEX	10	15	4	6	35	N.S.	0	0	4	31	35	N.S.

6. 尿中白血球に対する効果

尿中白血球を1視野(400倍)で、0、1~9、10~30、視野の1/3程度を+、2/3程度を++、全視野にみられるものを+++の6段階に分けてFT 40例、CEX 41例

について投与前の分布および第4病日の効果について両剤間で比較すると、Table 7 のように両剤間に有意の差は認められなかった。

また、FT 39例、CEX 35例について第7病日を比

Table 7. 尿中白血球に対する効果（第4病日）

白血球 薬剤	投 与 前								第 4 病 日							
	卅	++	+	30~ 10	9~1	0	計	検 定	卅	++	+	30~ 10	9~1	0	計	検 定
FT	13	5	7	15	0	0	40	$\chi^2=1.244$	4	1	2	1	16	16	40	$\chi^2=7.080$
CEX	10	7	10	14	0	0	41		0	0	3	4	16	18	41	
計	23	12	17	29	0	0	81	N.S.	4	1	5	5	32	34	81	N.S.

Table 8. 尿中白血球に対する効果（第7病日）

白血球 薬剤	投 与 前								第 7 病 日							
	卅	++	+	30~ 10	9~1	0	計	検 定	卅	++	+	30~ 10	9~1	0	計	検 定
FT	13	3	10	14	0	0	39	$\chi^2=0.914$	3	0	1	3	8	24	39	$\chi^2=5.824$
CEX	10	5	9	11	0	0	35		0	1	0	2	5	27	35	
計	23	8	19	23	0	0	74	N.S.	3	1	1	5	13	51	74	N.S.

較してみると Table 8 のように、両剤の間に有意の差は認められなかった。

なお投与前の症例には、尿中白血球9以下の患者はいないので、自由度3として計算しても検定上有意差はなかった。

7. 尿中細菌（検鏡）に対する効果

尿中細菌数を1視野（400倍）で、全く認めないものを-、わずかに認めるものを±、視野の1/3程度を+、2/3程度を++、全視野に認められるものを+++として、FT 40例、CEX 41例について、投与前の分布および第4病日の効果について両剤間で比較すると Table 9 のように、FT 39例、CEX 35例について投

与前と第7病日の効果を比較してみると Table 10 のとおりである。

第4病日、第7病日においていずれも両剤間に有意の差は認められなかった。

なお、投与前の細菌数が（-）の症例はないので、自由度を3として計算しても有意の差はなかった。

8. 臨床効果の総合判定

前述した判定基準に従って、自覚症状、尿中白血球、尿中細菌（検鏡）の三者より症例を著効、有効、無効の三者に分け、Table 11, 12 に示したように両剤間の有意差検定をおこなったが、第4病日、第7病日ともに有意の差は認められなかった。

Table 9. 尿中細菌（検鏡）に対する効果（第4病日）

細菌 薬剤	投 与 前						検 定	第 4 病 日						検 定
	卅	卅	+	±	—	計		卅	卅	+	±	—	計	
FT	0	23	17	0	0	40	$\chi^2=3.403$	0	6	6	0	28	40	$\chi^2=5.462$
CEX	1	16	24	0	0	41		0	1	5	0	35	41	
計	1	39	41	0	0	81	N.S.	0	7	11	0	63	81	N.S.

Table 10. 尿中細菌（検鏡）に対する効果（第7病日）

細菌 薬剤	投 与 前						検 定	第 7 病 日						検 定
	卅	卅	+	±	—	計		卅	卅	+	±	—	計	
FT	0	25	14	0	0	39	$\chi^2=6.434$	1	5	3	0	30	39	$\chi^2=6.114$
CEX	1	13	20	1	0	35		0	0	3	0	32	35	
計	1	38	34	1	0	74	N.S.	1	5	6	0	62	74	N.S.

Table 11. 総合臨床効果判定（第4病日）

薬剤	効果				計	検 定	備 考
	著効	有効	無効				
FT	12	16	12	40	$\chi^2=4.826$	有効率 FT 70.0% CEX 85.0%	
CEX	22	12	7	41			
					N.S.		

Table 12. 総合臨床効果判定（第7病日）

薬剤	効果				計	検 定	備 考
	著効	有効	無効				
FT	23	5	11	39	$\chi^2=4.951$	有効率 FT 71.8% CEX 91.4%	
CEX	28	4	3	35			
					N.S.		

有効以上のものをもって有効率とした場合、第4病日における FT の有効率は70.0%、CEX 85.0%、第7病日では71.8%、91.4%という成績になり、CEXの有効率がやや高かった。

9. 起炎菌の種類

症例より分離された起炎菌の種類およびその株数は、Table 13 のようであった。

FT および CEX において、いずれも大腸菌が圧倒的に多数であるが、両剤における起炎菌別の分布は、sign test により有意の差はなかった。

10. Disc 感受性と臨床効果

FT および CEX 使用例における菌種別の株数の分布は、Table 13 に示したとおりで、disc 感受性と臨床効果の関係をみるとしても、大腸菌以外は株数が少ないので大腸菌についてのみ検討した。

Table 13. 起炎菌の種類

菌種	薬剤	FT	CEX	計
		(株)	(株)	(株)
大腸菌		25	29	54
変形菌		2	3	5
グラム陰性桿菌		3	1	4
肺炎桿菌		1	1	2
緑膿菌		1	1	2
ブドウ球菌		1	0	1
溶血連鎖球菌		1	1	2
グラム陽性球菌		1	0	1
計		35	36	71

Sign test N.S.

FT および CEX の両剤について disc 感受性を調べ、その感受性が卅以上のものは FT 使用例において24株、CEX 使用例において23株であった。

これらの菌と第4病日における総合臨床効果の関係は Table 14 に示したとおりで、両剤間に有意の差はなかった。

11. 副作用

副作用に関しては、FT 投与50例、CEX 投与57例

Table 14. 大腸菌に対する Disc 感受性と総合臨床効果（第4病日）

薬剤	効果	著効～有効	無効	計
FT		18	6	24
CEX		18	5	23
計		36	11	47

$\chi^2=0.077$ N.S.

につきすべて検討した。

両剤ともその副作用は Table 15 に示したように、消化器系に関するもので FT では26%、CEX では14%の発生率であった。しかし、 χ^2 検定では両剤間に有意の差は認められなかった。

Table 15. 副作用

症状	薬剤	FT	CEX
食 欲 減 退		6	3
悪 心		2	2
腹 痛		1	0
下 痢		4	3
計		13	8
副作用発生率		13/50 (26%)	8/57 (14%)

$\chi^2=1.661$ N.S.

12. 血液、血液化学変動

Table 16 に示したように、検査をした症例は両剤とも約40例であり、それらについて薬剤投与前後のヘモグロビン、白血球、赤血球、ヘマトクリットおよび GOT、GPT、尿素窒素などを検討した結果、両剤ともに薬剤投与による異常変動は認められなかった。

Table 16. 血液・血液化学検討例数

検査項目 薬剤	血 液				血 液 化 学		
	Hb	WBC	RBC	Ht	GOT	GPT	BUN
FT	40	40	40	40	38	40	38
CEX	42	43	40	42	38	39	39
計	82	83	80	82	76	79	77

ま と め

被検剤として FT、対照剤として CEX を使用して、急性単純性膀胱炎に対する二重盲検法による臨床的効果を検討した。

薬剤投与総例数は107例で、そのうち第4病日に判定可能例は81例、第7病日判定可能例は74例であった。

実験症例の大部分は女性で、年齢は20歳～49歳が多く、性別、年齢別にみて両剤間に有意の差は認められず、両剤間に偏りがなかった。

第4病日および第7病日における自覚症状、尿中白血球、尿中細菌（検鏡）についての個々の成績において、両剤間に有意の差は認められなかった。

自覚症状、尿中白血球、尿中細菌（検鏡）の三者総合判定基準に基づき、両剤の第4病日、第7病日における総合臨床効果をみると χ^2 検定では第4病日、第7病日それぞれにおける両剤間の総合臨床効果には、有意差がなかった。有効率は第4病日において FT で70.0%、CEX で85.0%、第7病日で FT は71.8%、CEX は91.4%を示した。

起炎菌の大部分は大腸菌であり、この大腸菌に対する第4病日目における disc 感受性と総合臨床効果との関係は、両剤の間に有意の差は認められなかった。

副作用は両剤とも消化器系に関するもので、その発生率は FT で26%、CEX で14%であった。

なお、薬剤投与前後の血液、血液化学所見には、両剤とも薬剤による異常変動は認められなかった。

文 献

- 1) 木村義民・甲斐原守夫：1, 2, 4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究（第1報）日本化学療法学会雑誌, 10(1), 68～74, 1962.
- 2) 木村義民・甲斐原守夫：1, 2, 4-triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究（第2報）日本化学療法学会雑誌, 44, 238～246, 1963.
- 3) Griffith, R. S. and Black, H. R.: Cephalixin, Med. Clin. North. America, 54(5): 1229～1244, 1970.
- 4) 藤井良知（司会）：ラウンドテーブルディスカッション二重盲検法による抗菌性物質の評価—ST合剤とSMXの比較をもとにして—日本化学療法学会雑誌, 22(1), 66～71, 1974.

(1974年12月16日迅速掲載受付)