

## 二重盲検法による Fosfomycin (FOM) と Carbenicillin indanyl (I-CBPC) の複雑性尿路感染症に対する薬効比較

|                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 穴戸仙太郎 <sup>1)</sup> | 山中雅夫 <sup>8)</sup>  |
| 渋谷昌良 <sup>2)</sup>  | 松下鋤三郎 <sup>9)</sup> |
| 海法裕男 <sup>3)</sup>  | 斎藤克之 <sup>10)</sup> |
| 菅原奎二 <sup>4)</sup>  | 斎藤武志 <sup>11)</sup> |
| 白井将文 <sup>5)</sup>  | 宮田宏洋 <sup>12)</sup> |
| 中野修道 <sup>6)</sup>  | 竹内睦男 <sup>13)</sup> |
| 鈴木富夫 <sup>7)</sup>  | 千葉隆一 <sup>14)</sup> |
| 加藤正和                | 新井元凱 <sup>15)</sup> |

### A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF THE EFFICACY OF FOSFOMYCIN AND CARBENICILLIN INDANYL IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Sentarō SHISHITO: *President, Sendai Social Insurance Hospital*

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

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

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

Masabumi SHIRAI: *Department of Urology, Tohoku University School of Medicine*

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

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

Masao YAMANAKA: *Department of Urology, Sendai National Hospital*

Shozaburo MATSUSHITA: *Department of Urology, Nagai City 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*

Motoyoshi ARAI: *Department of Urology, Shirakawa Kosei General Hospital*

1) 仙台社会保険病院長（世話人）

2) 平鹿総合病院泌尿器科

3) 公立気仙沼総合病院泌尿器科

4) 古川市立病院泌尿器科

5) 東北大学医学部泌尿器科

6) 東北労災病院泌尿器科

7) 仙台社会保険病院泌尿器科

8) 国立仙台病院泌尿器科

9) 長井市立総合病院泌尿器科

10) 米沢市立病院泌尿器科

11) 大原総合病院泌尿器科

12) 寿泉堂総合病院泌尿器科

13) いわき市立総合警域共立病院泌尿器科

14) 福島労災病院泌尿器科

15) 白河厚生総合病院泌尿器科

Comparative double blind trial of fosfomycin calcium (FOM) and carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) was performed in 72 patients of complicated urinary tract infection with *Pseudomonas* or *Proteus* species.

Patients were treated orally for a week at a daily dose of 2 g of FOM or I-CBPC.

The results obtained were summarized as follows:

1. The background characteristics of two groups were statistically analyzed, and they were to be satisfied in their uniformity as the subject of this trial.

2. The degree of improvement of symptoms and urinary findings, and the change of bacterial count and species in urine were also compared and were not significantly different between the two groups.

3. The clinical effects were excellent in 4 cases, good in 7 cases, fair in 15 cases, and poor in 11 cases out of 37 cases of the FOM group, and excellent in 4 cases, good in 12 cases, fair in 11 cases, and poor in 8 cases out of 35 cases of the I-CBPC group.

No significant difference was obtained between the two groups.

4. The incidence of adverse reactions was 2 out of 41 cases of the FOM group (4.9%) and 1 out of 43 cases of the I-CBPC group (2.3%), showing no significant difference.

Considering the data described above, there was no significant difference between FOM and I-CBPC groups on overall clinical efficacy, utility, improvement of symptoms and findings, and incidence of adverse reactions.

## 緒 言

Fosfomycin (FOM) は *Streptomyces fradiae*, *S. viridochromogenes*, *S. wedmorensis* などより産生される殺菌性広範囲抗生物質であって, *in vitro* の抗菌作用に比し, *in vivo* においてより強い抗菌作用を示すことも特長の一つといわれる<sup>1-3)</sup>.

すでに本邦では, 第22回日本化学療法学会総会・新薬シンポジウムに採り上げられ, 基礎的, 臨床的検討から, その臨床的有用性が明らかにされ, その大部分は原著にされている. 泌尿器科領域においても石神ら<sup>4)</sup>, 小野田<sup>5)</sup>, 生亀ら<sup>6)</sup>, 中野ら<sup>7)</sup>, 山本ら<sup>8)</sup>, 河田ら<sup>9)</sup>の報告があるほか, 急性単純性尿路感染症に対する二重盲検試験成績も石神ら<sup>10)</sup>とわれわれ<sup>11)</sup>の報告があるが, *Pseudomonas* または *Proteus* が分離される複雑性尿路感染症に対する二重盲検試験はいまだ報告がない.

今回われわれは, 上述のごとき複雑性尿路感染症に対する fosfomycin calcium (以下 FOM) の臨床的有用性を検討すべく, carbenicillin indanyl sodium (以下 I-CBPC) を基準薬とする二重盲検比較試験を実施したので, その成績を報告する.

## 試 験 方 法

### 1. 対 象

1977年6月から1978年1月にいたる8カ月間の研究

参加14施設の入院患者で, 後述の尿細菌検査により *Pseudomonas* あるいは *Proteus* を認めた成人の尿路感染症のみを対象とした.

ただし, 患者選択にあたっては,

- (1) 薬剤過敏症を有する患者
- (2) 妊婦および授乳中の婦人
- (3) 肝・腎機能または消化器系に高度の異常がある患者
- (4) 薬剤投与期間中にカテーテルの抜去・交換などが必要な患者
- (5) その他, 主治医が不適当と判断した患者は除外した.

### 2. 研究参加施設

Table 1 に掲げた14施設である.

### 3. 試験薬剤

FOM [1カプセル中 fosfomycin calcium, 500 mg (力価) 含有: 明治製菓(株)提供], I-CBPC [1錠中 carbenicillin indanyl sodium を carbenicillin indanyl として 500 mg 含有: 台糖ファイザー(株)提供]

両剤共に, それぞれの実薬に対して同一外観の inactive placebo を作成し, 両剤型を組み合わせるいわゆる double dummy 法により外観の同等性を保持させた.

なお, 薬剤割り付け時および研究終了時の2時点に, コントローラーによりサンプリングされた両薬剤

Table 1. 試験参加施設 (順不同)

| No | 施設名           | 責任者    |
|----|---------------|--------|
| 1  | 平鹿総合病院 泌尿器科   | 波谷 昌良  |
| 2  | 公立気仙沼総合病院     | 海法 裕男  |
| 3  | 古川市立病院        | 菅原 奎二  |
| 4  | 東北大学医学部       | 白井 将文  |
| 5  | 東北労災病院        | 中野 修道* |
| 6  | 仙台社会保険病院      | 鈴木 富夫* |
|    |               | 加藤 正和  |
| 7  | 国立仙台病院        | 山中 雅夫  |
| 8  | 長井市立総合病院      | 松下 鈺三郎 |
| 9  | 米沢市立病院        | 斉藤 克之  |
| 10 | 大原総合病院        | 斉藤 武志* |
| 11 | 寿泉堂総合病院       | 宮田 宏洋  |
| 12 | いわき市立総合磐城共立病院 | 竹内 睦男  |
| 13 | 福島労災病院        | 千葉 隆一* |
| 14 | 白河厚生総合病院      | 新井 元凱  |

\* 実行委員

の薬剤学的特性を検査（含有力価試験を国立予防衛生研究所に、崩壊度および溶出性試験を川崎市立川崎病院薬剤科に依頼）したが、いずれも両薬剤共に適正であった。

#### 4. 投与方法および投与期間

コントローラーの割り付け順序に従い、次の組み合わせのいずれかを投与した。

FOM 投与群：1回 FOM 実薬1カプセルおよび I-CBPC inactive placebo 1錠を、1日4回食直後および就寝前に経口投与。

I-CBPC 投与群：1回 I-CBPC 実薬1錠および FOM inactive placebo 1カプセルを、1日4回食直後および就寝前に経口投与。

試験薬剤の投与期間は7日間とし、重篤な副作用発現または症状、所見などの悪化を除き、最低3日間は投与継続を原則とした。

#### 5. 実行委員会

本試験実施のため、各施設より4名 (Table 1, ※印) を互選した実行委員会を設け、試験計画のうち、とくに尿中細菌検査法について予備検討をおこなうなど実施要綱の立案にあたってはか参加施設全体による実施要綱決定後は、本試験の全般的進捗調整にあたり、試験終了後は除外、脱落症例の認定および総合効果判定をおこなった。

#### 6. 検査項目

##### (1) 尿中細菌検査

尿中細菌の種類スクリーニングおよび菌数測定法を設定するため、市販の dip slide 式簡易培地を用い、分離能、保存性、菌数測定の再現性などを検討した。しかるに本試験の対象菌種である *Pseudomonas* または *Proteus* の選別には不十分であったので、以下に述べる平板塗抹法によるシステムを開発し、検討することとした。

すなわち、滅菌生理食塩液を用い、検体尿の  $10^6$  迄の10倍希釈系列を作り、*Pseudomonas* 選択用として NAC 培地を、*Proteus* 選択用として SIM 培地をそれぞれ平板としたものに0.1 ml ずつ分注塗抹し、対応する各希釈段階の平板を作り、培養後各薬剤のうち最もコロニーが均等に発育した平板を選び菌数を算出した。

なお、SIM 培地は正確には選択培地ではないが、コロニーの性状 (IPA 反応を呈するもの) により鑑別することとした。

さらに、総菌数を併せ検討するために、寒天平板培地を用い、同様の操作をおこなった。

以上の検査により、NAC 平板上にコロニーを認めた場合は *Pseudomonas*、また SIM 平板上に IPA 反応を呈するコロニーを認めた場合は *Proteus* と見なし試験対象とした。

なお、本検査は投与終了時にも同様に実施した。

これらコロニーは、各施設の細菌検査室で菌数計測のちに鉤菌し、blind して明治製菓中央研究所に送付し、分離同定の上、薬剤感受性測定をおこない、結

果を各施設に feed back した。

なお、本スクリーニングシステムは、本試験に先立ち、東北労災病院、福島労災病院、明治製菓中央研究所の3施設で小規模試験をおこない、適切であることを確認した。

## (2) 検査・観察項目

尿中細菌検査、尿所見、一般臨床検査は投与前・後の2時点、臨床症状ならびに副作用観察は投与期間中毎日、以下の項目にしたがい詳細におこなった。

なお、各症例は本試験終了まで同一医師が経過を観察することとした。

### 1) 臨床症状

排尿痛、腰痛、残尿感、頻尿、血尿、発熱（ただし排尿痛、残尿感、頻尿はカテーテル留置などをおこなわない自然排尿例について観察）。

### 2) 尿所見

混濁、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、円柱、上皮、赤血球数、膿球数

### 3) 尿中細菌数

### 4) 細菌の薬剤感受性

### 5) 一般臨床検査

BUN, s-GOT, s-GPT, ALP, 赤血球数, 白血球数

### 6) 副作用

### 7) 有用性

### 8) 総合効果判定（実行委員会効果判定）

## 7. 判定規準

### 1) 臨床症状

担当医師が症状別にその程度を、(++)・(+)・(-)の3段階で評価した。

### 2) 尿所見

混濁、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、円柱、上皮は

Table 2. 尿中赤血球数および膿球数の観察尺度

|    | 赤血球数 <sup>*</sup> ・膿球数 |
|----|------------------------|
| ++ | > 30個 / hpf            |
| +  | 10~29 "                |
| ±  | 5~9 "                  |
| -  | 0~4 "                  |

\* 投与前に、血尿の原因が明らかに尿路感染によると判定された症例のみ観察

程度により(+)・(±)・(-)の3段階で、赤血球数および膿球数は Table 2 のごとく4段階でそれぞれ評価した。

### 3) 有用性

投与終了時に臨床症状、尿所見などの改善推移を含む薬剤効果ならびに副作用を総合して担当医師が有用性あり、ややあり、なしの3段階で評価した。

### 4) 総合効果判定（実行委員会効果判定）

評価の客観性を期するため、総合効果判定は各施設の担当医師によらず、key code 開封前に実行委員が協議して、Table 3 に示す尿中細菌数に対する効果と尿中膿球数に対する効果を組み合わせた判定基準をまず作成した。つぎにこの基準による判定結果に、臨床所見に対する効果および菌交代現象などを加味して、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に分け、総合的に判定をおこなった。

## 8. 副作用

副作用発現の場合は、その種類、程度、発現日、処置および経過につき詳細に記録することとした。

Table 3. 尿中細菌効果と膿球数に対する効果を組み合わせた判定基準

| 膿球数<br>尿中細菌数 |                          | 消 失                            | 減 少                                       | 不 変                                   | 出 現                                                   |
|--------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|              |                          | (++)<br>(+) → (-)<br>(-) → (-) | (++) → (+), (±)<br>(+) → (±)<br>(-) → (-) | (++) → (++)<br>(+) → (+)<br>(-) → (-) | (±) → (+), (++)<br>(+) → (++)<br>(-) → (±), (+), (++) |
| 陰 性 化        | 10 <sup>3</sup> 個 / ml > | 著 効                            | 有 効                                       | 有 効                                   | 有 効                                                   |
| 著 減          | 1 / 100 ≥                | 著 効                            | 有 効                                       | 有 効                                   | 有 効                                                   |
| 減 少          | 1 / 100 < ~ 1 / 10 ≥     | 有 効                            | 有 効                                       | 有 効                                   | やや有効                                                  |
| 不 変          | 1 / 10 < ~ × 10 ≥        | やや有効                           | やや有効                                      | 無 効                                   | 無 効                                                   |
| 増 加          | × 10 <                   | 無 効                            | 無 効                                       | 無 効                                   | 無 効                                                   |

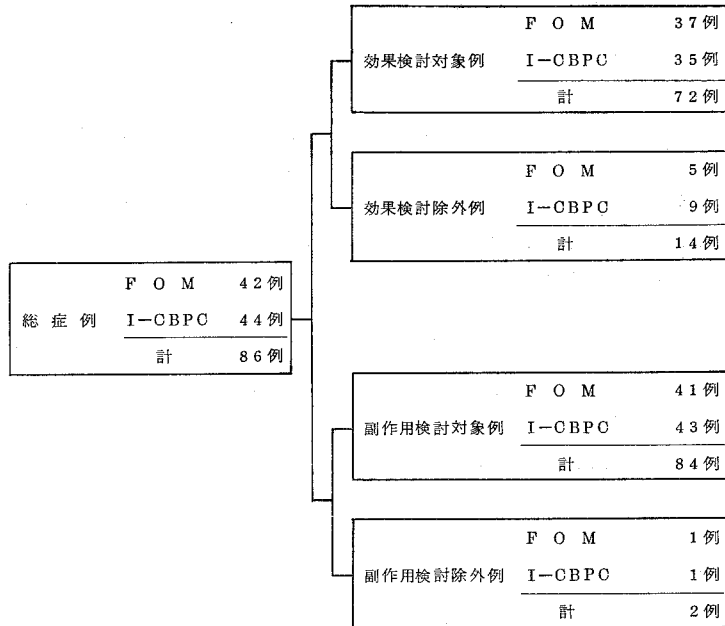


Fig. 1. 症 例 構 成

## 9. 脱落症例

あらかじめ次に示す基準を設け、これに従い実行委員会が判定をおこなった。

- (1) 化学療法剤はじめ薬剤判定に影響があると思われる薬剤が併用された症例
- (2) 規定どおり服薬しなかった症例
- (3) 副作用などにより投与を中止した症例
- (4) その他、実行委員会が脱落と認めた症例

## 10. 薬剤の Key code 保管および開封

Key code の作成、保管および固定後のデータ保証などは、コントローラーの帝京大学医学部小児科・藤井良知教授がおこなった。

開封に際しては、コントローラー立会いの下に実行委員会全員が成績を確認し、成績を固定したのち、その席上で開封した。

## 11. 統計的解析

データ解析は nonparametric 法を用い、 $\chi^2$  検定、Fisher の直接確率計算法および Mann-Whitney の U 検定を用いた。

## 試 験 成 績

### 1. 症例構成 (Fig. 1)

総症例数は86例 (FOM 群42例, I-CBPC 群44例) であり、効果検討除外例は14例で、その理由は Table 4 に示したとおりである。副作用の検討では、総症例

Table 4. 効果検討除外理由

|                                 | F O M | I-CBPC | 計  |
|---------------------------------|-------|--------|----|
| <u>規約違反</u>                     |       |        |    |
| 尿中細菌菌種が対象外                      | 3     | 5      | 8  |
| 尿中細菌数不足 (<10 <sup>3</sup> 個/ml) | 0     | 2      | 2  |
| 重症基礎疾患例                         | 1     | 0      | 1  |
| <u>服薬違反</u>                     |       |        |    |
| 抗生剤併用                           | 0     | 1      | 1  |
| 副作用による服薬中止                      | 1     | 1      | 2  |
| 計                               | 5     | 9      | 14 |

86例のうち抗生剤併用の1例 (I-CBPC 群) と重症基礎疾患例の1例 (FOM 群) の計2例を除く84例 (FOM 群41例, I-CBPC 群43例) についておこなった。

なお、検討対象症例の構成を Fig. 1 に示した。

### 2. 効果検討症例の背景

両群の効果検討対象例の背景因子として、性、年齢、病期、部位、排尿状態、基礎疾患、既往症および尿路手術の有無、尿中細菌の菌種、菌数などにつき比較検討したが、Table 5 に示すとおり、いずれの項目においても両群間に有意差なく、両群の特性背景が均一であることを認めた。

また、両群の症状別程度の比較を臨床症状 (Table 6)

Table 5. 効果検討対象症例の背景因子

|          |               | FOM | I-CBPC | 検 定                             |                                 |                                 | FOM               | I-CBPC | 検 定                        |                            |
|----------|---------------|-----|--------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------|----------------------------|----------------------------|
| 性        | 男             | 33  | 34     | N.S.                            | 尿<br>中<br>種<br>類<br>感<br>染<br>菌 | Ps. aeruginosa                  | 16                | 15     | N.S.<br>( $\chi^2=7.248$ ) |                            |
|          | 女             | 4   | 1      | ( $\chi^2=0.745$ )<br>(F=0.196) |                                 | Pr. rettgeri                    | 2                 | 2      |                            |                            |
| 年<br>令   | <29           | 5   | 2      | Pr. inconstans                  |                                 | 2                               | 2                 |        |                            |                            |
|          | 30~39         | 1   | 6      | Pr. mirabilis                   |                                 | 2                               | 1                 |        |                            |                            |
|          | 40~49         | 5   | 3      | Pr. morganii                    |                                 | 0                               | 1                 |        |                            |                            |
|          | 50~59         | 8   | 3      | Pr. vulgaris                    |                                 | 1                               | 4                 |        |                            |                            |
|          | 60~69         | 9   | 9      | 計                               |                                 | 23                              | 25                |        |                            |                            |
|          | >70           | 9   | 12     |                                 |                                 |                                 |                   |        |                            |                            |
| 病期       | 急 性           | 2   | 6      | N.S.                            |                                 | 混                               | Ps.+Pr.inconstans | 1      |                            | 2                          |
|          | 慢 性           | 35  | 29     | ( $\chi^2=1.461$ )<br>(F=0.113) |                                 | 合                               | Ps.+Pr.mirabilis  | 1      |                            | 0                          |
| 感染<br>部位 | 上 部 尿 路       | 8   | 8      | N.S.                            |                                 | 感                               | Ps.+Pr.morganii   | 4      |                            | 1                          |
|          | 下 部 尿 路       | 29  | 27     | ( $\chi^2=0.025$ )<br>(F=0.562) |                                 | 染                               | Ps.+Pr.vulgaris   | 2      |                            | 2                          |
| 排尿<br>状態 | 正 常           | 23  | 18     | 中                               |                                 | 染                               | Ps.+ others       | 1      |                            | 0                          |
|          | そ の 尿 道 カテーテル | 10  | 12     |                                 |                                 | N.S.                            | 計                 | 14     |                            | 10                         |
|          | 腎・尿管カテーテル     | 1   | 3      |                                 |                                 | ( $\chi^2=1.937$ )              |                   |        |                            |                            |
| 基礎<br>疾患 | 他 回 腸 導 管・瘻   | 3   | 2      | 細<br>菌<br>数                     |                                 | Ps.                             | $10^3$ (個/ml)     | 4      | 2                          | N.S.<br>( $\chi^2=1.492$ ) |
|          | 神 経 因 性 膀 胱   | 15  | 14     |                                 | $10^4$                          | 2                               | 1                 |        |                            |                            |
|          | 腫 瘍           | 6   | 9      |                                 | $10^5$                          | 5                               | 3                 |        |                            |                            |
|          | 結 石 症         | 5   | 1      |                                 | N.S.                            | $10^6$                          | 7                 | 9      |                            |                            |
|          | 前 立 腺 肥 大 症   | 1   | 2      |                                 | ( $\chi^2=3.648$ )              | $\geq 10^7$                     | 11                | 9      |                            |                            |
|          | 術 後           | 8   | 7      |                                 | 計                               | 29                              | 24                |        |                            |                            |
| 既往<br>症  | そ の 他         | 2   | 2      |                                 | Pr.                             | $10^3$ (個/ml)                   | 0                 | 2      | N.S.<br>( $\chi^2=6.710$ ) |                            |
|          | あ り           | 15  | 11     |                                 |                                 | N.S.                            | $10^4$            | 0      |                            | 3                          |
| 尿路<br>手術 | な し           | 22  | 24     |                                 |                                 | ( $\chi^2=0.313$ )<br>(F=0.288) | $10^5$            | 3      |                            | 1                          |
|          | あ り           | 27  | 22     |                                 |                                 | N.S.                            | $10^6$            | 4      |                            | 2                          |
|          | な し           | 10  | 13     |                                 | ( $\chi^2=0.445$ )<br>(F=0.254) | $\geq 10^7$                     | 12                | 11     |                            |                            |
|          |               |     |        |                                 |                                 | 計                               | 19                | 19     |                            |                            |

Table 6. 効果検討対象症例の背景因子（臨床症状）

|         |   | F O M | I-CBPC | 検 定                        |
|---------|---|-------|--------|----------------------------|
| 排 尿 痛 ※ | + | 1     | 2      | N.S.<br>( $\chi^2=1.125$ ) |
|         | + | 6     | 6      |                            |
|         | - | 16    | 10     |                            |
|         | 計 | 23    | 18     |                            |
| 腰 痛     | + | 2     | 4      | N.S.<br>( $\chi^2=2.299$ ) |
|         | + | 10    | 5      |                            |
|         | - | 25    | 26     |                            |
|         | 計 | 37    | 35     |                            |
| 残 尿 感 ※ | + | 2     | 4      | N.S.<br>( $\chi^2=2.361$ ) |
|         | + | 5     | 5      |                            |
|         | - | 16    | 9      |                            |
|         | 計 | 23    | 18     |                            |
| 頻 尿 ※   | + | 4     | 7      | N.S.<br>( $\chi^2=2.693$ ) |
|         | + | 14    | 7      |                            |
|         | - | 5     | 4      |                            |
|         | 計 | 23    | 18     |                            |
| 血 尿     | + | 5     | 6      | N.S.<br>( $\chi^2=2.126$ ) |
|         | + | 6     | 10     |                            |
|         | - | 26    | 19     |                            |
|         | 計 | 37    | 35     |                            |
| 発 熱     | + | 6     | 6      | N.S.<br>( $\chi^2=0.044$ ) |
|         | - | 31    | 29     |                            |
|         | 計 | 37    | 35     |                            |

※ カテーテル留置等を行わない  
排尿例のみ観察

Table 7. 効果検討対象症例の背景因子（尿所見）

|          |   | F O M | I-CBPC | 検 定                         |
|----------|---|-------|--------|-----------------------------|
| 混 濁      | + | 20    | 26     | N. S.<br>( $\chi^2=3.229$ ) |
|          | ± | 12    | 6      |                             |
|          | - | 5     | 3      |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| 糖        | + | 1     | 0      | $\chi^2=6.495^*$            |
|          | ± | 0     | 5      |                             |
|          | - | 36    | 30     |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| 蛋 白      | + | 16    | 20     | N. S.<br>( $\chi^2=1.647$ ) |
|          | ± | 8     | 7      |                             |
|          | - | 13    | 8      |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| ウロビリノーゲン | + | 5     | 3      | N. S.<br>( $\chi^2=1.609$ ) |
|          | ± | 29    | 26     |                             |
|          | - | 3     | 6      |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| 円 柱      | + | 2     | 5      | N. S.<br>( $\chi^2=1.795$ ) |
|          | ± | 6     | 4      |                             |
|          | - | 29    | 26     |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| 上 皮      | + | 6     | 6      | N. S.<br>( $\chi^2=0.111$ ) |
|          | ± | 18    | 18     |                             |
|          | - | 13    | 11     |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| 赤 血 球    | + | 10    | 11     | N. S.<br>( $\chi^2=1.644$ ) |
|          | ± | 7     | 10     |                             |
|          | ± | 8     | 5      |                             |
|          | - | 12    | 9      |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |
| 膿 球      | + | 20    | 27     | N. S.<br>( $\chi^2=4.791$ ) |
|          | ± | 13    | 7      |                             |
|          | ± | 3     | 1      |                             |
|          | - | 1     | 0      |                             |
|          | 計 | 37    | 35     |                             |

\*  $P < 0.05$

ならびに尿所見（Table 7）につきおこなったが、糖の項目を除き各項目とも両群間に有意差を認めなかった。

### 3. 総合効果判定（実行委員会判定）

検討除外の14例を除く FOM 群37例、I-CBPC 群35例、計72例の総合効果判定成績は Table 8 に示すとおりである。

FOM 群では著効4例（10.8%）、有効7例（18.9%）、やや有効15例（40.5%）、無効11例で、I-CBPC 群では著効4例（11.4%）、有効12例（34.3%）、やや有効11例（31.4%）、無効8例と、同等の成績を示し、検定の結果両群間に有意の差を認めなかった。なお両群共に悪化例は全く認められなかった。

### 4. 有用性

有用性ありと判定されたものは Table 9 に示したとおり、FOM 群10例（27.0%）、I-CBPC 群15例

（42.9%）、有用性ややありの判定は FOM 群16例（43.2%）、I-CBPC 群13例（37.1%）、有用性なしと

Table 8. 総合効果判定（実行委員会判定）

|        | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 計  | 検 定                    |
|--------|----|----|------|----|----|----|------------------------|
| F O M  | 4  | 7  | 15   | 11 | 0  | 37 | N. S.<br>( $Z=1.101$ ) |
| I-CBPC | 4  | 12 | 11   | 8  | 0  | 35 |                        |
| 計      | 8  | 19 | 26   | 19 | 0  | 72 |                        |

Table 9. 有用性判定

|        | あり | ややあり | なし | 判定不能 | 計  | 検 定                    |
|--------|----|------|----|------|----|------------------------|
| F O M  | 10 | 16   | 11 | 0    | 37 | N. S.<br>( $Z=1.413$ ) |
| I-CBPC | 15 | 13   | 7  | 0    | 35 |                        |
| 計      | 25 | 29   | 18 | 0    | 72 |                        |

判定されたものは FOM 群11例, I-CBPC 群7例とやや I-CBPC 群が FOM 群より上回るとき印象であったが, 検定の結果両群間に有意の差は認められなかった (Table 9)。

Table 10. 感染部位別による総合効果判定の層別

| 上 部 尿 路 |     |     |      |     |     |    |                   |
|---------|-----|-----|------|-----|-----|----|-------------------|
|         | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定               |
| F O M   | 1   | 3   | 1    | 3   | 0   | 8  | N.S.<br>(Z=1.526) |
| I-CBPC  | 2   | 5   | 1    | 0   | 0   | 8  |                   |
| 計       | 3   | 8   | 2    | 3   | 0   | 16 |                   |

下 部 尿 路

|        | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定               |
|--------|-----|-----|------|-----|-----|----|-------------------|
| F O M  | 3   | 4   | 14   | 8   | 0   | 29 | N.S.<br>(Z=0.023) |
| I-CBPC | 2   | 7   | 10   | 8   | 0   | 27 |                   |
| 計      | 5   | 11  | 24   | 16  | 0   | 56 |                   |

## 5. 背景因子別の効果

性, 年齢, 病期, 感染部位, 排尿状態, 基礎疾患, 既往症と尿路手術の有無, 尿中細菌の菌種および菌数などを対象患者特性として, 総合効果判定につき層別解析をおこない, 比較検討したが, いずれも両群間に有意の差は認められなかった。

これらのうち, 本試験の患者特性を最も良く反映するものとして, 感染部位 (上部尿路および下部尿路感染), 基礎疾患のうち後述する神経因性膀胱例, 尿中細菌の菌種別 (単独感染と混合感染) についての解析成績を (Table 10~13) に掲げた。

Table 11. 神経因性膀胱による総合効果判定の層別

|        | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定              |
|--------|-----|-----|------|-----|-----|----|------------------|
| F O M  | 1   | 2   | 8    | 4   | 0   | 15 | N.S.<br>(Z=0.00) |
| I-CBPC | 1   | 2   | 7    | 4   | 0   | 14 |                  |
| 計      | 2   | 4   | 15   | 8   | 0   | 29 |                  |

Table 12. 尿中細菌菌種別による総合効果判定の層別

### (1) 全 例 の 層 別

|                  |                   | F O M |    |      |    |    |    | I-CBPC |    |      |    |    |    |
|------------------|-------------------|-------|----|------|----|----|----|--------|----|------|----|----|----|
|                  |                   | 著効    | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 計  | 著効     | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 計  |
| 単<br>独<br>感<br>染 | Ps.aeruginosa     | 3     | 1  | 6    | 6  | 0  | 16 | 3      | 5  | 4    | 3  | 0  | 15 |
|                  | Pr.rettgeri       | 0     | 1  | 1    | 0  | 0  | 2  | 0      | 0  | 1    | 1  | 0  | 2  |
|                  | Pr.inconstans     | 0     | 1  | 1    | 0  | 0  | 2  | 0      | 2  | 0    | 0  | 0  | 2  |
|                  | Pr.mirabilis      | 0     | 2  | 0    | 0  | 0  | 2  | 1      | 0  | 0    | 0  | 0  | 1  |
|                  | Pr.morganii       | 0     | 0  | 0    | 0  | 0  | 0  | 0      | 1  | 0    | 0  | 0  | 1  |
|                  | Pr.vulgaris       | 0     | 0  | 1    | 0  | 0  | 1  | 0      | 1  | 1    | 2  | 0  | 4  |
|                  | 小 計               | 3     | 5  | 9    | 6  | 0  | 23 | 4      | 9  | 6    | 6  | 0  | 25 |
| 混<br>合<br>感<br>染 | Ps.+Pr.rettgeri   | 0     | 2  | 2    | 1  | 0  | 5  | 0      | 1  | 3    | 1  | 0  | 5  |
|                  | Ps.+Pr.inconstans | 1     | 0  | 0    | 0  | 0  | 1  | 0      | 1  | 1    | 0  | 0  | 2  |
|                  | Ps.+Pr.mirabilis  | 0     | 0  | 0    | 1  | 0  | 1  | 0      | 0  | 0    | 0  | 0  | 0  |
|                  | Ps.+Pr.morganii   | 0     | 0  | 3    | 1  | 0  | 4  | 0      | 0  | 1    | 0  | 0  | 1  |
|                  | Ps.+Pr.vulgaris   | 0     | 0  | 1    | 1  | 0  | 2  | 0      | 1  | 0    | 1  | 0  | 2  |
|                  | Ps.+others        | 0     | 0  | 0    | 1  | 0  | 1  | 0      | 0  | 0    | 0  | 0  | 0  |
|                  | 小 計               | 1     | 2  | 6    | 5  | 0  | 14 | 0      | 3  | 5    | 2  | 0  | 10 |
| 総 計              |                   | 4     | 7  | 15   | 11 | 0  | 37 | 4      | 12 | 11   | 8  | 0  | 35 |

Table 13. 尿中細菌菌種による総合効果判定の層別

(2) 単独感染と混合感染の層別

1. *Ps.aeruginosa* 単独感染例

|             | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定               |
|-------------|-----|-----|------|-----|-----|----|-------------------|
| F O M       | 3   | 1   | 6    | 6   | 0   | 16 | N.S.<br>(Z=1.251) |
| I - C B P C | 3   | 5   | 4    | 3   | 0   | 15 |                   |
| 計           | 6   | 6   | 10   | 9   | 0   | 31 |                   |

2. *Proteus* 単独感染例

|             | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定               |
|-------------|-----|-----|------|-----|-----|----|-------------------|
| F O M       | 0   | 4   | 3    | 0   | 0   | 7  | N.S.<br>(Z=0.471) |
| I - C B P C | 1   | 4   | 2    | 3   | 0   | 10 |                   |
| 計           | 1   | 8   | 5    | 3   | 0   | 17 |                   |

3. *Pseudomonas*+*Proteus* 混合感染例

|             | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定               |
|-------------|-----|-----|------|-----|-----|----|-------------------|
| F O M       | 1   | 2   | 6    | 4   | 0   | 13 | N.S.<br>(Z=0.434) |
| I - C B P C | 0   | 3   | 5    | 2   | 0   | 10 |                   |
| 計           | 1   | 5   | 11   | 6   | 0   | 23 |                   |

4. *Pseudomonas* 感染例

|             | 著 効 | 有 効 | やや有効 | 無 効 | 悪 化 | 計  | 検 定               |
|-------------|-----|-----|------|-----|-----|----|-------------------|
| F O M       | 4   | 3   | 12   | 10  | 0   | 29 | N.S.<br>(Z=1.367) |
| I - C B P C | 3   | 8   | 9    | 5   | 0   | 25 |                   |
| 計           | 7   | 11  | 21   | 15  | 0   | 54 |                   |

## 6. 症状別の効果

臨床症状、尿検査、細菌尿など各項目についての改善度を層別して比較検討した。成績は Fig. 2~4 に示したごとく *Pseudomonas* 投与前  $\geq 10^7$  個/ml の細菌尿において、I-BCPC 群で細菌数減少の傾向 ( $p < 0.10$ ) がみられたほかは、いずれも両群間に有意の差を認めなかった。

## 7. 副作用

臨床症状の詳細な観察ならびに臨床検査成績により検討した副作用は Table 14 および Fig. 5~9 に示すとおりである。

自覚症状として胃腸障害が両群に1例ずつ認められいずれも投薬が中止された。発疹は FOM 群に1例認められたが、症状は軽度であり、投薬は継続された。

また、臨床検査成績では、腎機能検査として実施した BUN で、投薬後に一過性の上昇例が両群に1例ずつ認められたが、いずれも軽度の上昇であった (Fig. 5)。肝機能検査では、FOM 群に s-GOT および s-

GPT の一過性の上昇1例 (Fig. 6, 7) を認めたが、いずれも投薬終了後10日目には正常値に復していた。血液像は (Fig. 8 および 9) に示したごとく、赤血球数では投薬前後に特記すべき変動は認められなかった。白血球数については臨床症状の改善とあいまって正常値に近づいた症例を認めた。

## 考 察

最近の尿路感染症の傾向として起炎菌としてのグラム陰性桿菌の増加が挙げられよう。慢性または複雑性尿路感染症においてはとくにこの傾向が顕著であり、*Pseudomonas* あるいは *Proteus* の検出頻度も高まりつつある。

今回われわれが対象疾患とした *Pseudomonas* または *Proteus* を認める尿路感染症では、急性症は少なく、尿路系に機能的あるいは器質的な閉塞機転が存在し、慢性に経過していることが多い。その原因として神経因性膀胱、前立腺肥大症、尿路の悪性腫瘍、結石などの基礎疾患の存在があり、これに加うるに尿路系手術

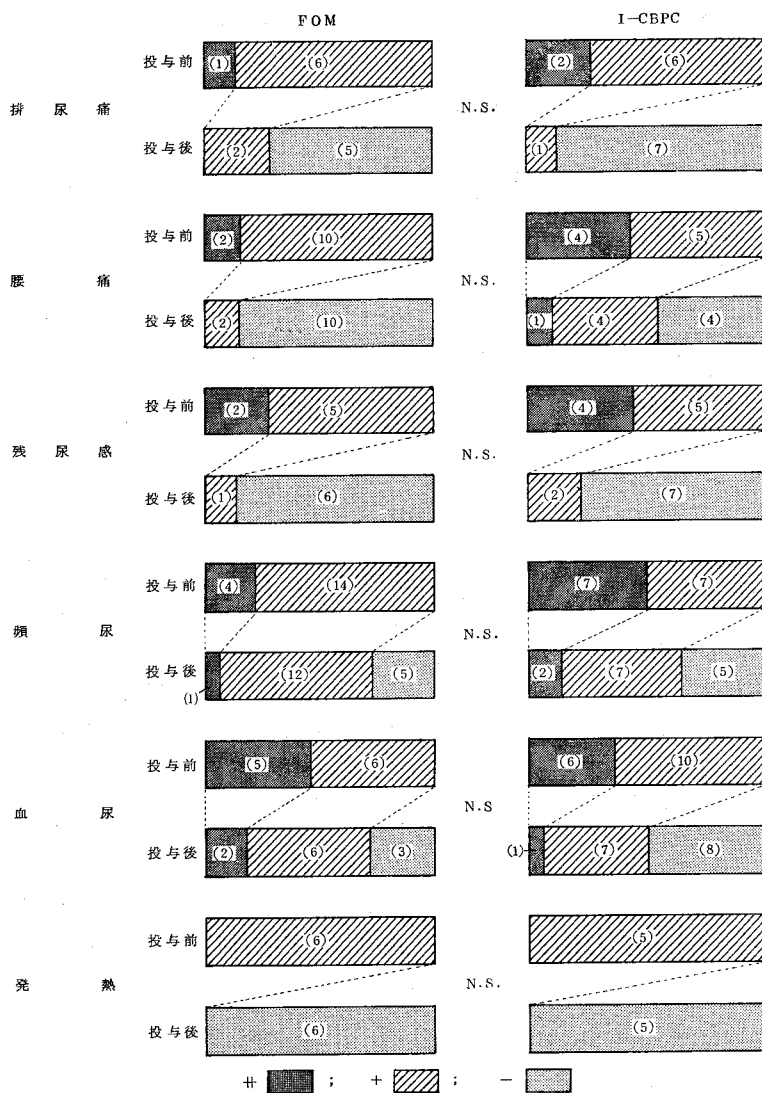


Fig. 2. 症状別改善度 1. 臨床症状

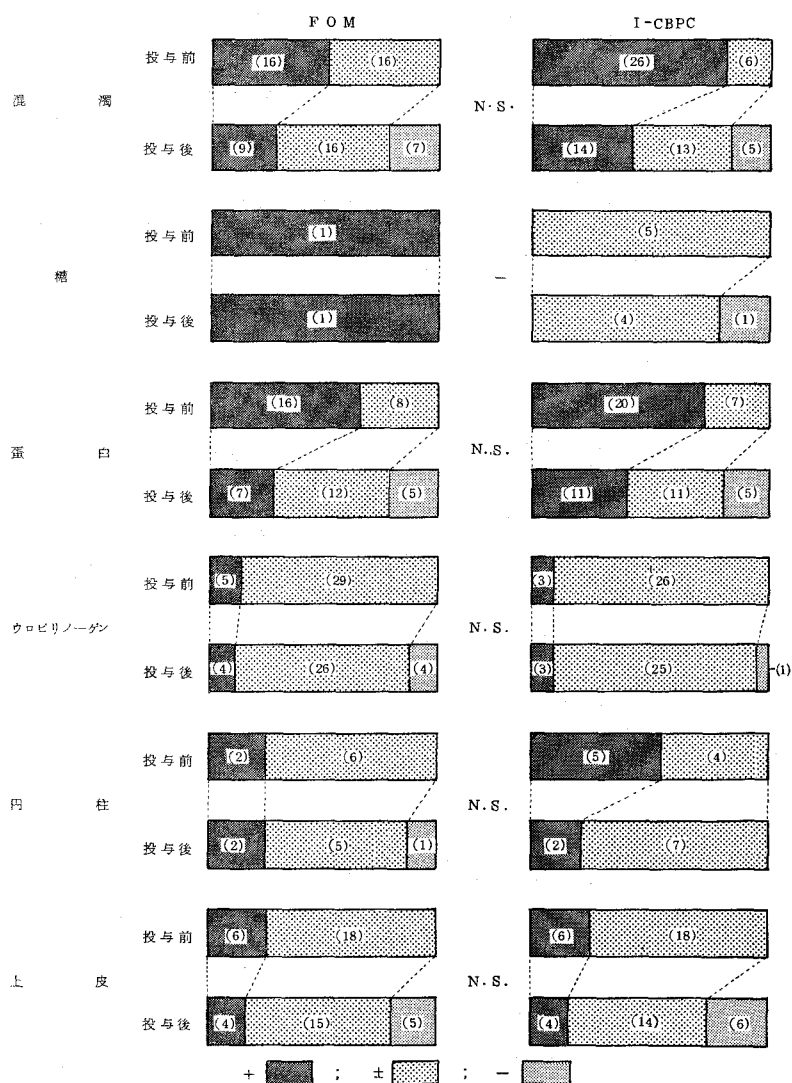


Fig. 3. 症状別改善度 2. 尿所見 (1)

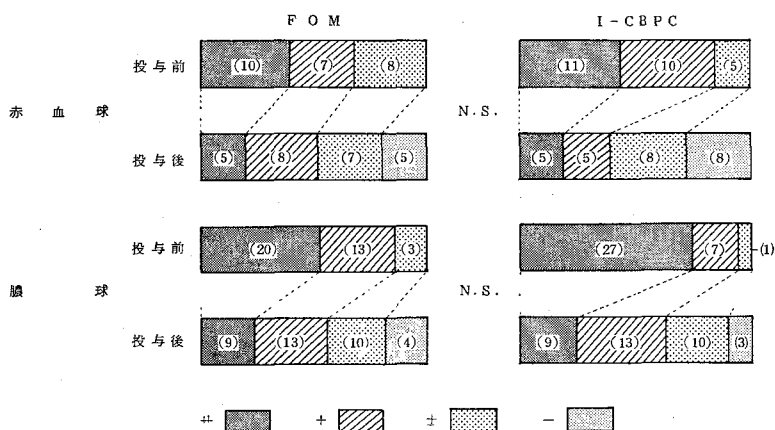


Fig. 3.

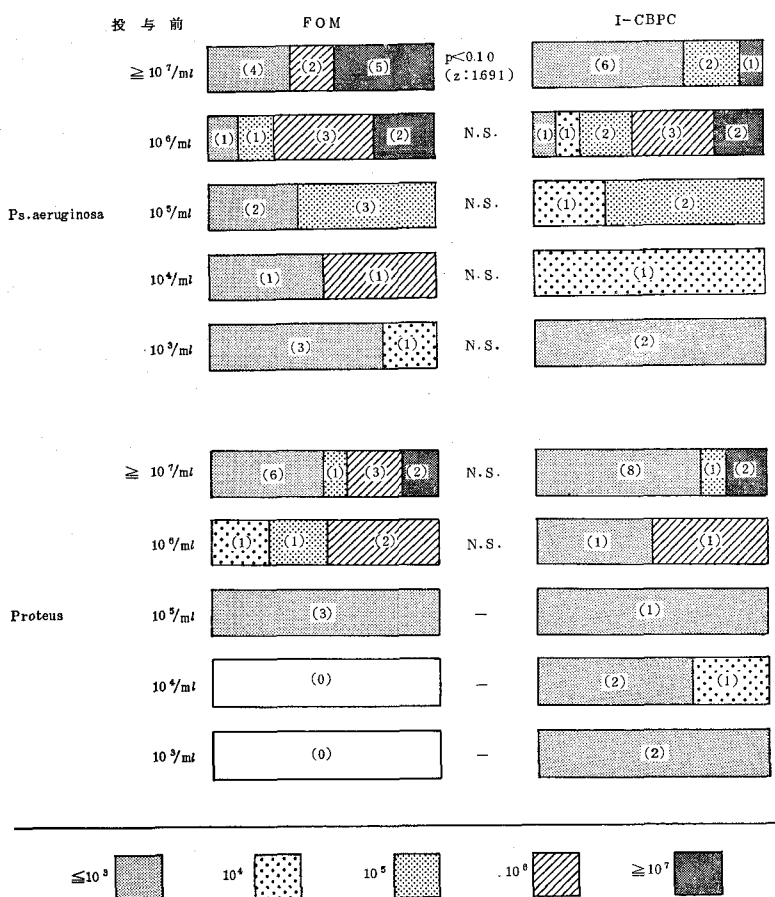


Fig. 4. 症状別改善度 3. 細菌尿

後のカテーテル留置が菌の侵入を容易にしている。一方、年齢的に高齢者が多く、加齢による網内系機能低下のみならず、悪性腫瘍を基礎疾患にもつ場合、抗腫瘍剤投与による免疫能低下のため複雑性慢性尿路感染症に罹患しやすいことも常に念頭に置かねばならない。すなわち、このような背景を有する尿路感染症の治療においては、細菌—抗菌剤—宿主の関係を充分配慮することが必要である。その治療には抗菌性の高い抗生物質の充分な投与のみならず、宿主側条件の改善が必須とされている。しかし、一面宿主側の条件にお

Table 14. 副作用

|           |      | F O M | I-CBPC | 検 定                         |
|-----------|------|-------|--------|-----------------------------|
| 検 討 症 例 数 |      | 41    | 43     |                             |
| 内 訳       | 胃腸障害 | 1*    | 1*     | N. S.<br>( $\chi^2=0.002$ ) |
|           | 発 疹  | 1     | 0      |                             |
| 計         |      | 2     | 1      |                             |
| 発 現 率 (%) |      | 4.9   | 2.3    |                             |

\* 投与中止例

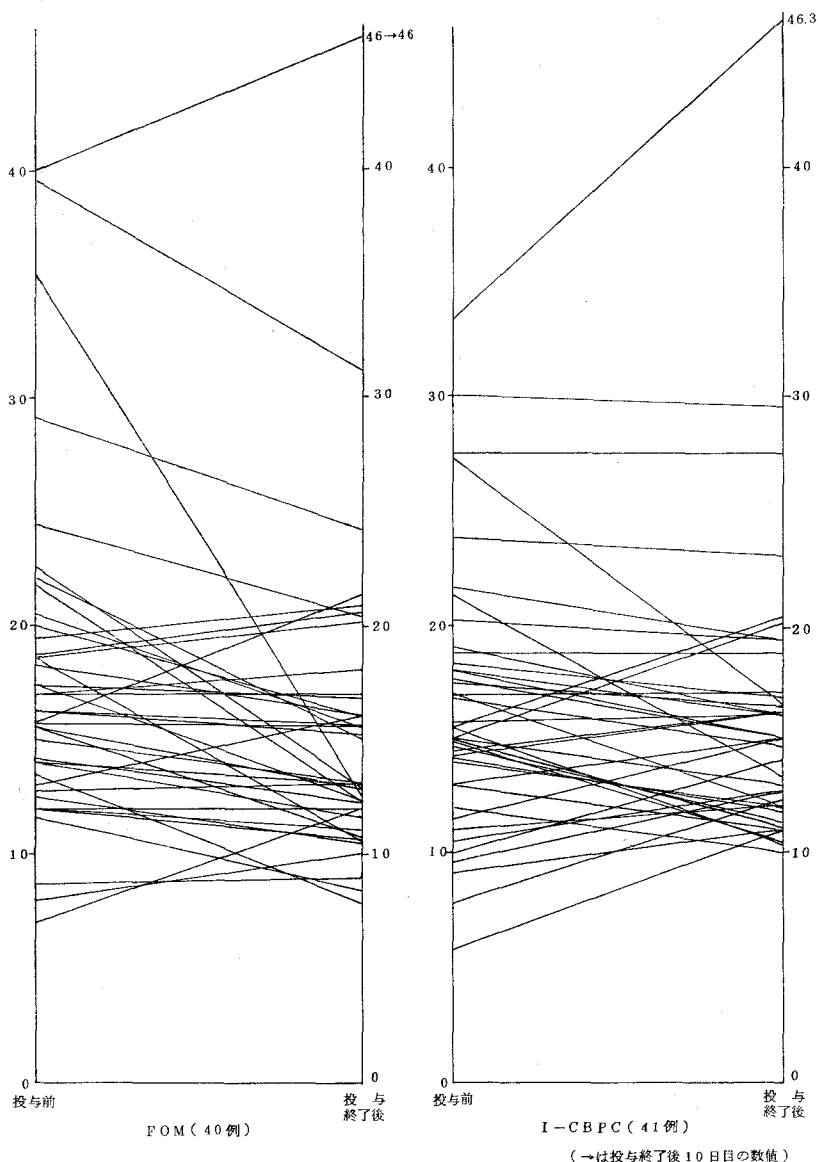


Fig. 5. BUN (mg/dl)

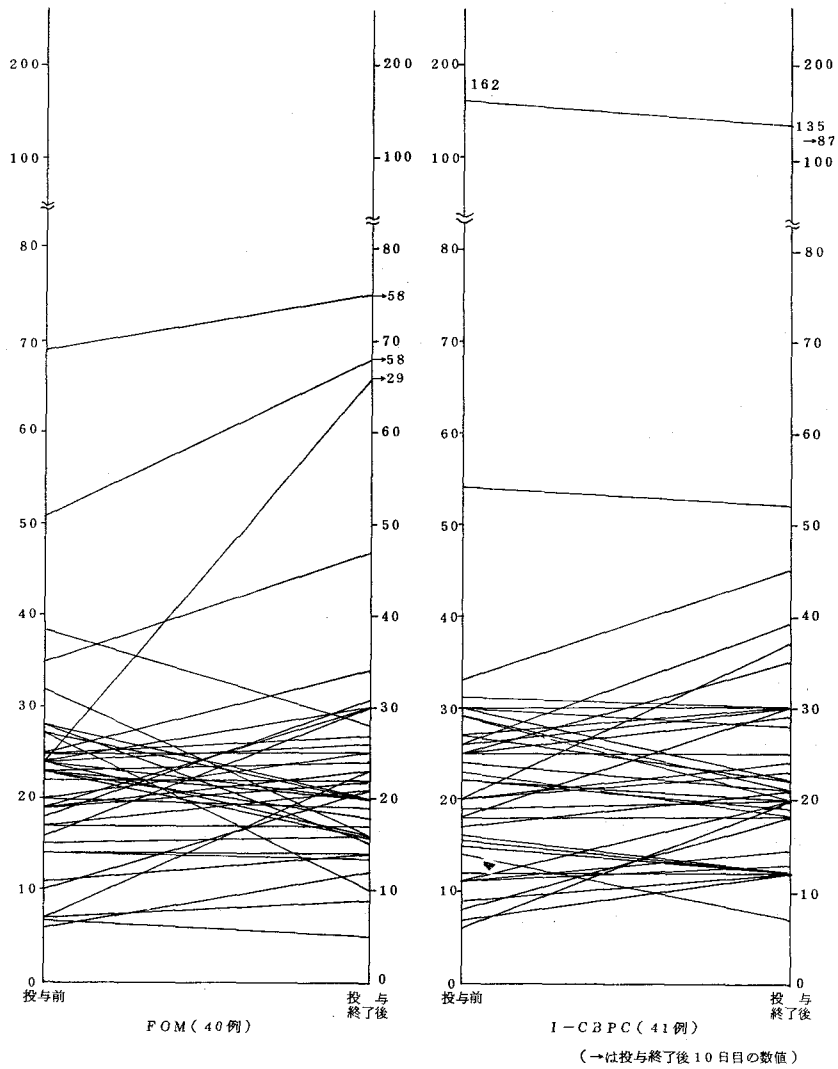


Fig. 6. S-GOT

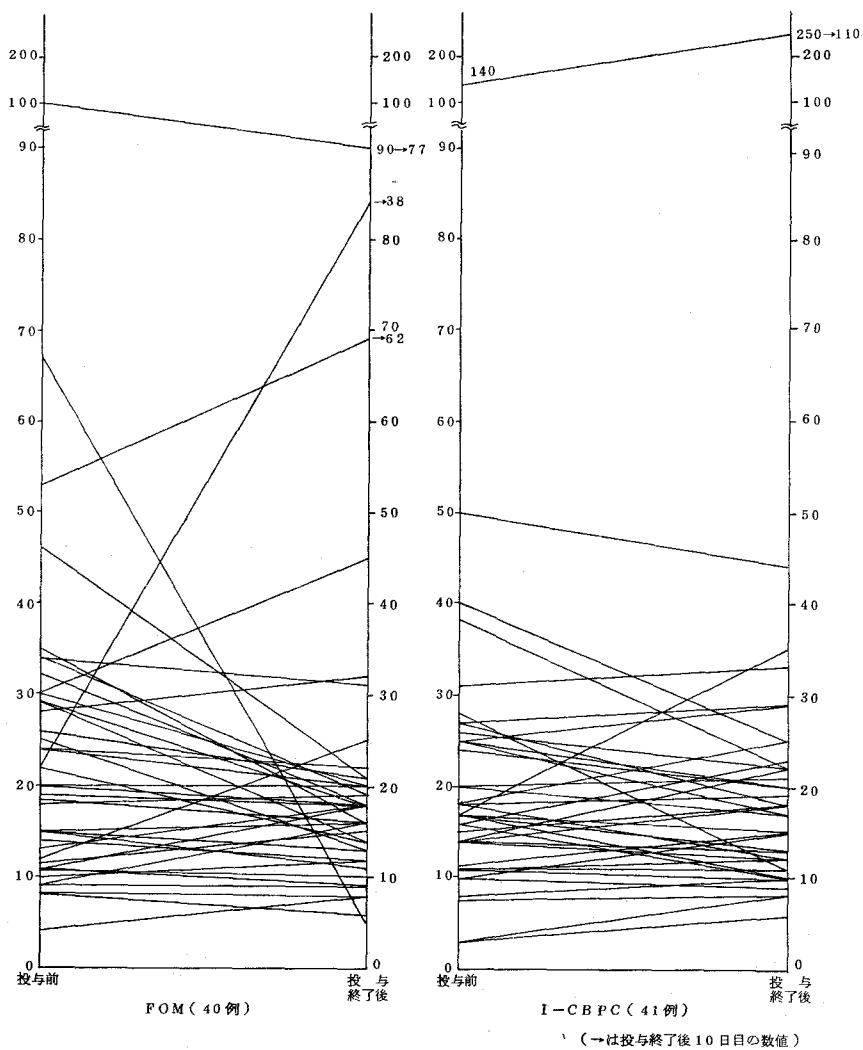
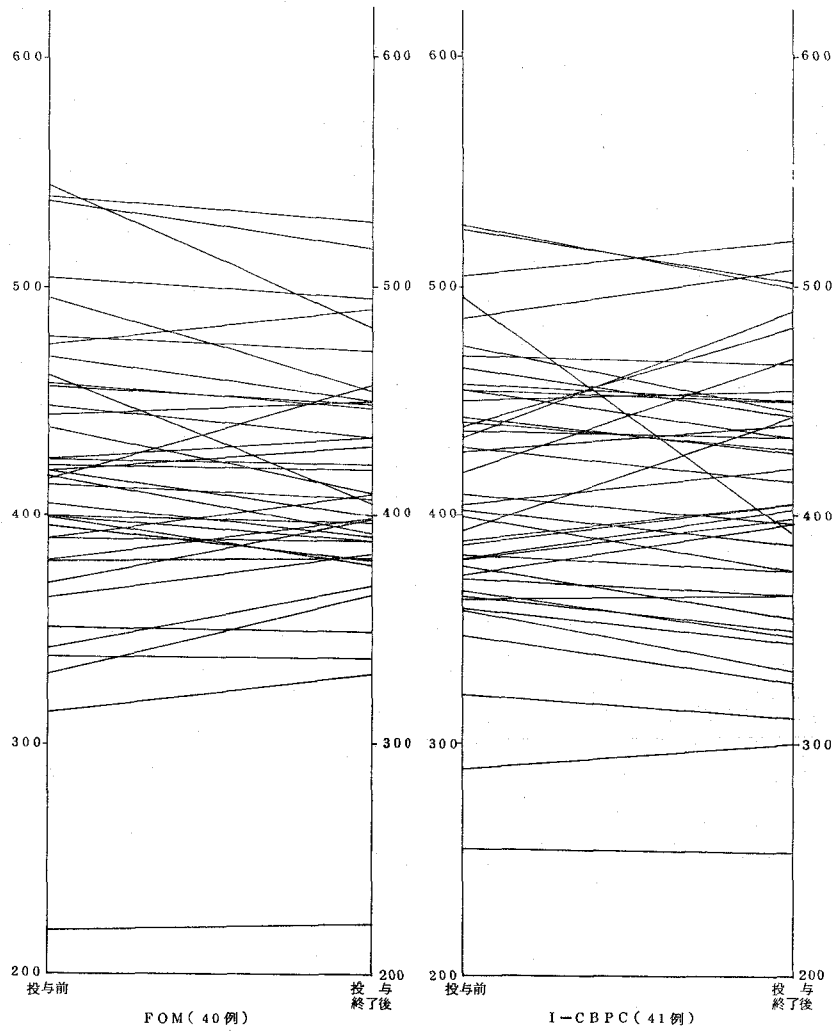


Fig. 7. S-GPT

Fig. 8. RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )

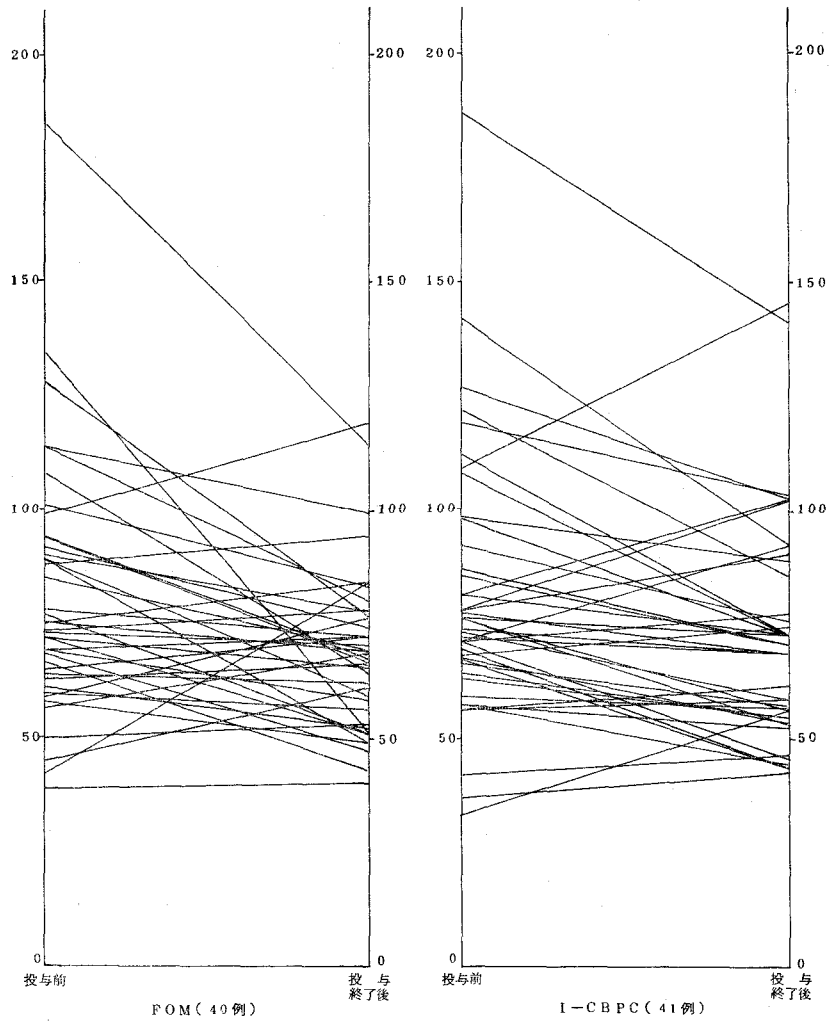


Fig. 9. WBC ( $10^2/\text{mm}^3$ )

いて非可逆的な変化も挙げられており、治療は必ずしも容易ではないのが現状である。

今回われわれが集計解析した症例背景において、性別で男性が72例中67例（93.1%）と大部分を占め、かつ年齢的には50歳台以上の高齢者が多かった。

背景因子別に考察すれば、感染誘因となる器質的要因による尿路障害、すなわち前立腺肥大症、結石、尿路の悪性腫瘍、あるいは機能的要因による尿路障害、すなわち神経因性膀胱などの存在が53例（73.6%）に認められている。

また、術後あるいは神経因性膀胱に施行されたカテーテル留置も31例（43.1%）に認められ、慢性（64例：88.9%）に経過した複雑性尿路感染症例の病像を如実に浮き彫りにしている。

これら基礎疾患のうち、神経因性膀胱を背景とする症例は両剤群の約1/3を占め、本試験対象の解析上重要な意味を投影している。すなわち、神経因性膀胱は膀胱を支配する脳脊髄、さらには末梢神経の損傷により、膀胱の知覚排尿運動が障害され、臨床的には排尿障害による残尿がみられ、高度の場合には尿閉状態にいたる。このため持続導尿または間欠導尿が施行されている。一般にこのような操作が菌の侵入を容易にするものであることはいうまでもない。さらに、神経因性膀胱においては尿管逆流現象をみる事が多く、腎盂腎炎の併発を容易にする。

また、膀胱の知覚神経も障害されているため、尿意や排尿痛が消失しており、悪臭ある膿尿や細菌尿が著明であっても患者自身は苦痛を訴えず、治療効果判定に難渋することが常である。

これらは膀胱支配神経切断による膀胱壁の組織学的変化を検索した実験報告により確認されている。すなわち、実験動物の膀胱支配神経を切断することにより、膀胱壁粘膜の浮腫、粘膜下組織の血管破裂、さらには膀胱壁全層にわたる浮腫や粘膜下層の肉芽組織増殖による肥厚などが詳細に報告されている<sup>12,13)</sup>。膀胱壁におけるこれら病的変化は、当然感染防御能を極度に低下させ、感染を容易にし、かつ増悪、難治にいたらしめるものである。

脊髄損傷症例の場合は、受傷直後に尿閉状態となり残存膀胱支配神経の機能回復と共に、次第に膀胱壁内の神経叢の働きにより、自律性膀胱などに移行するが残尿が多く、一般にカテーテル留置が施行されている。さらに前述の如く、膀胱自体は神経切断により膀胱壁の伸展性を失い、収縮が悪く、また組織の代謝異常のため膀胱壁の組織学的変化がみられる。一方、膀胱の尿管開口部の機能障害により膀胱尿管逆流現象を

きたすようになり、膀胱内細菌尿が腎盂内に上昇するようになる<sup>14)</sup>。また、先に述べた神経切断による膀胱壁の伸展性の消失、膀胱壁の肥厚とあいまって、膀胱内圧は上昇し、これに加うるに尿管逆流現象による膀胱尿の腎盂内逆流のため、腎盂内圧はさらに上昇し、水腎症の形をとり、腎盂腎炎の併発と共に腎の荒廃に陥るにいたる。

以上は典型的な脊損膀胱の臨床病理であって、本症の治療はきわめて困難であり、単なる尿流障害除去のみでは十分な治療とはいえず、また抗菌剤の関与する部分も必ずしも多くはない。

これら神経因性膀胱を基礎疾患とした難治症例について、カテーテル留置例と用手排尿例に分け、総合効果判定を層別したのが（Table 15および16）である。

Table 15. 神経因性膀胱・カテーテル留置例による総合効果判定の層別

|        | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 計  | 検 定               |
|--------|----|----|------|----|----|----|-------------------|
| F O M  | 0  | 1  | 2    | 4  | 0  | 7  | N.S.<br>(Z=0.837) |
| I-CBPC | 0  | 1  | 5    | 2  | 0  | 8  |                   |
| 計      | 0  | 2  | 7    | 6  | 0  | 15 |                   |

Table 16. 神経因性膀胱・用手排尿例による総合効果判定の層別

|        | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 計  | 検 定               |
|--------|----|----|------|----|----|----|-------------------|
| F O M  | 1  | 1  | 4    | 0  | 0  | 6  | N.S.<br>(Z=1.145) |
| I-CBPC | 0  | 1  | 1    | 2  | 0  | 4  |                   |
| 計      | 1  | 2  | 5    | 2  | 0  | 10 |                   |

対象症例が少数であり、本成績をもって早急な結論を引き出すことは危険であるが、かかる重症・難治の複雑性尿路感染症に対し、1日2g、7日間連続経口投与された両薬剤が、カテーテル留置条件（Table 15）で有効各1例、やや有効をFOM群に2例、I-CBPC群に5例の効果を示した。また用手排尿条件（Table 16）で著効1例をFOM群において、有効例を両群に各1例、やや有効をFOM群4例、I-CBPC群に1例の効果を示したことは、本疾患の複雑な背景を考慮すれば、抗生剤の本感染症治療に占める位置もおのずから明らかである。両条件での層別解析では両群間に有意の差を認めず、FOMはI-CBPC同様に*Pseudomonas*あるいは*Proteus*に対し、ほぼ同様の臨床的有用性を有するものと考えられる。なお、両群とも悪化例は全く認められなかった。

## 結 語

*Pseudomonas* あるいは *Proteus* が分離された複雑性尿路感染症に対する FOM と I-CBPC の治療効果と副作用を比較検討することを目的として、86例の患者に FOM あるいは I-CBPC をそれぞれ1日2g, 7日間経口投与し、臨床効果、細菌学的効果、症状・所見の改善度ならびに副作用についての両薬剤間の比較を二重盲検法により実施した結果、以下の結論を得た。

1. 前述の尿路感染症に対する FOM と I-CBPC の臨床効果には有意差は認められない。
2. 細菌学的効果ならびに症状・所見・臨床検査値の改善度において、両薬剤間に抗菌剤の効果を比較する上で問題としうる有意差は認められない。
3. 副作用の出現頻度においても、両薬剤間に有意差は認められない。

以上の結果から、FOM は複雑性尿路感染症に対して有用性のある薬剤であると考えられる。

なお、本試験においてコントローラーの労を賜った帝京

大学医学部小児科学教室藤井良知教授に厚く感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Stapley, E. O. et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **1969**: 284, 1969.
- 2) Zimmerman, S. B. et al.: *ibid.*: 303, 1969.
- 3) Foltz, E. L. et al.: *ibid.*: 316, 1969.
- 4) 石神襄次・ほか: Chemotherapy **23**: 1960, 1975.
- 5) 小野田洋一: *ibid.*, **23**: 1,921, 1975.
- 6) 生亀芳雄・ほか: *ibid.*, **23**: 1,924, 1975.
- 7) 中野 巖・ほか: *ibid.*, **23**: 1,930, 1975.
- 8) 山本泰秀・ほか: *ibid.*, **23**: 1,940, 1975.
- 9) 河田幸道・ほか: *ibid.*, **23**: 1,949, 1975.
- 10) 石神襄次・ほか: 泌尿紀要, **21**: 971, 1975.
- 11) 穴戸仙太郎・ほか: *ibid.*, **22**: 157, 1976.
- 12) 中野修道: 日泌尿会誌, **54**: 858, 1963.
- 13) 相沢正俊: *ibid.*, **55**: 1,026, 1964.
- 14) 白岩康夫: *ibid.*, **56**: 476, 1965.

(1978年7月31日迅速掲載受付)