

二重盲検法による尿路感染症に対する化学療法剤の臨床的評価：

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤と Sulfamethoxazole の比較検討

高 安 久 雄・西 村 洋 司

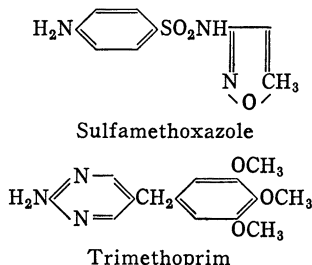
東京大学泌尿器科教室（主任 高安教授）

（昭和 47 年 10 月 26 日受付）

緒 言

近年、感染症に対する化学療法剤の臨床的評価に、二重盲検法がとりあげられることが多い。今回、被験薬として Sulfamethoxazole (SMX)-Trimethoprim (TMP) の合剤(ST 合剤)を、対照薬として SMX を選び、二重盲検法にしたがって治療実験を行ない、両薬剤間で臨床効果に差があるか否かを検討したので報告する。

SMX と TMP はすでに周知の薬剤であり、以下の化学構造式を有するものである。



両薬剤はともにほぼ近似する抗菌スペクトルと体内動態を示し、その作用機序は細菌の代謝過程に対して同一経路で相隣る 2 カ所を阻害して核酸合成を抑制するといわれている。

したがって、これら 2 つの薬剤の合剤は強力な相乗的抗菌力が期待され、また、薬剤毒性の低下と細菌の薬剤耐性獲得の抑制も期待されると考えられる。

実 験 方 法

(1) 実験対象

次に掲げる東京大学泌尿器科尿路感染症研究会に属する機関で来院した急性単純性膀胱炎患者を対象とした。

機 関 名	代表者（敬称略）
東大病院泌尿器科	教授 高安 久雄
東大分院泌尿器科	医長 和久 正良
自衛隊中央病院泌尿器科	医長 伊藤 一元
東芝中央病院泌尿器科	医長 樋口 照男
国立ガンセンター泌尿器科	医長 松本 恵一
都立駒込病院泌尿器科	医長 高崎 悦司
都立墨東病院泌尿器科	医長 広瀬欽次郎
都立豊島病院泌尿器科	医長 田原 達雄

都立府中病院泌尿器科	医長 星野 嘉伸
関東労災病院泌尿器科	医長 松村 敏之
三葉病院泌尿器科	医長 米瀬 泰行
青梅市立総合病院泌尿器科	医長 足立 卓三
東京共済病院泌尿器科	医長 斎藤 功
虎の門共済病院泌尿器科	医長 斎藤 豊一
都戦青山病院泌尿器科	医長 弓削 順二
埼玉社会保険中央病院泌尿器科	医長 河田 幸道
三井記念病院泌尿器科	医員 細井 康男

そのうちとくに、初診時における症例重症度を均一にするために、尿中細菌数が 10^5 ㎖/ml 以上で、尿中白血球数が 10 ㎖/400×視野 以上の症例を対象として選び、また少くとも治療を遅延させるような合併症のある症例はすべて除外した。

(2) 投与薬剤

被験薬である ST 合剤は、1 錠中に SMX 400mg と TMP 80mg を含有し、対照薬である SMX は、1 錠中に SMX 500mg を含有した。また両薬剤はともにその形状、色、味は全く同一の製剤とした。

(3) 薬剤の割付けと投与方法

投与量は、1 回 2 錠ずつ、1 日量を 4 錠とし、3 日間の内服とした。

これら薬剤は controller によつて無作為割付けが行なわれ、計 400 症例分が作製された。またその key cord は実験終了まで封印保管された。

投与方法は、あらかじめ無作為割付けされた薬剤を、それにしるされた投与番号にしたがい患者の来院順に投与した。また治療実験中には消炎剤あるいは鎮痛剤などの併用薬は禁止した。

(4) 調査方法

調査方法は、あらかじめ作製された調査表に基づいて行ない、とくに臨床効果の判定に用いた調査項目は、自覚症状については頻尿、排尿痛、残尿感、排尿後不快感の 4 項目であり、尿所見については膿尿と細菌尿の 2 項目である。

自覚症状は問診によつて行ない、膿尿の検査法および結果の記載の方法はすでに発表した方法にしたがった。

細菌尿については尿沈渣単染色の鏡検とともに細菌数計算と同定培養を行ない、同時に薬剤感受性検査を行なった。

各調査項目の check は、初診時、4 日目、8 日目とした（4 日目以後の 4 日間は休業期間である）。なお、4 日目判定時に薬剤の臨床効果が全く認められない症例はこれを無効例と判定して 4 日目以後の脱落症例とし、あらかじめ初診時に行なった分離菌の薬剤感受性検査の成績と適合した薬剤を投与した。

治療実験終了の調査表は、controller が保管し、また、controller は調査項目の集積と割付け表の開封に立ち合い、各症例の臨床効果の評価とその統計処理が厳正であったことを確認した。なお controller は東京大学西村洋司講師である。

調査項目の集積で得られた結果の分析には χ^2 検定 (YATES の修正) または FISHER の直接確率計算法によった。

(5) 薬剤効果の判定基準

1. 自覚症状についての効果判定基準

臨床効果判定に用いる資料のうち問診にたよる自覚症状に対する評価について、患者の症状に対する感受性や表現方法に個人差があるために、初診時の症例重症度あるいは投与後の推移を数量的に表現することは、ひじょうに困難である。したがって、薬剤効果を自覚症状にたよって判定することには常に問題が残ると考えられる。

著者らは急性単純性膀胱炎の疾患特殊性に着目し、また尿所見について一定の基準を設け、一部の症例は対象から外したために、対象症例の重症度はほぼ均一と考えられる。したがって、配点に際しては初診時において自覚症状に関する項目は症例を問わず均一に配点し、1 項目に 2 点を配した。投薬後の自覚症状の推移に関する配点法は、初診時と比較して著明に改善した項目には 1 点を減じ、1 点を配した。また症状が全く消失した項目は 0 点とした。

自覚症状の総合判定は、判定時に各項目に配した点数の加算によつて行ない、すなわち表 1 に示す数式から得

表 1 自覚症状の効果判定基準

正 常 化	0 点	(1)自覚症状に関する調査項目は、頻尿、排尿痛、残尿感、排尿後不快感である。
改 善	<0.49点	(2)初診時に訴えのある項目について、それぞれ 2 点を配する。
不 変	0.5~1点	(3)投薬後判定時に不変の項目には 2 点、著明改善の項目には 1 点、正常化の項目は 0 点を配する。
		自覚症状に対する効果 = $\frac{\text{投薬後の合計点}}{\text{初診時の合計点}}$

た点数によつて正常化、改善、不変の 3 段階を設けた。例えば、初診時に 4 項目すべてに関して患者の訴えがある症例について、投薬後に 2 項目が消失し残りの 2 項目について明らかに改善が認められた場合の配点は $\frac{1+1}{8} = 0.25$ であり、その判定は改善である。

2. 尿所見についての効果判定基準

研究会で採用している尿検査法³⁾によると、尿中白血球数の正常値は 2~3 コ/400×視野 以下であり、いつばう、確実に尿路感染症を有する症例群では白血球数が 8~10²/400×視野以上の膿尿がある⁴⁾。このような理由で膿尿については表 2 に示すような判定段階を設けた。

表 2 尿所見の効果判定基準

	膿 尿	細 菌 尿
正 常 化	0 ~ 2 コ/視野	培養陰性 ml
改 善	3 ~ 9 コ/視野	<10 ² コ/ml
不 変	>10 コ/視野	>10 ² コ/ml

また細菌尿については、いわゆる contamination における細菌尿の上限が 10² コ/ml といわれているところから、10² コ/ml を基準として判定段階を設定した。

3. 臨床効果判定基準 (表 3)

従来から用いている判定基準を用いた。前述のように効果判定における自覚症状の評価に問題を残すために、膿尿と細菌尿の推移に基づいて臨床効果を判定した。したがって、それぞれ膿尿または細菌尿について薬剤効果を判定したうえで、この 2 つの成績の組合せによつてその症例の臨床効果を判定した。

ただし、この判定基準によると、やや有効の判定には薬剤効果が不明で判定を保留したほうがよいと思われる症例が含まれることがある。これは今後解決していかなければならない課題と考えている。

有効率は $\frac{\text{有効例数}}{\text{全症例数}} \times 100$ で算出した。

表 3 臨床効果判定基準

	膿 尿	細 菌 尿
有 効	++	++
	++	+
	+	++
やや有効	+	+
	++	-
	-	++
無 効	-	+
	+	-
	-	-

++: 正常化, +: 改善, -: 不変

臨床実験成績

回収しえた調査表は、ST 合剤群が 120 例、SMX 群が 137 例である。このうち表 4 に示す理由による脱落例を除いて、ST 合剤群は 97 例、SMX 群は 118 例を対象として分析した。

表 4 症例構成 (1)

薬 剤	ST 合剤	SMX
分析対象例	97	118
drop out 例*	23	19
未使用サンプル例	80	63
計	200	200

* drop out 例の内訳

	ST 合剤	SMX
急性単純性膀胱炎としてあらかじめ定めた基準から外れたもの	14	10
患者不参例	5	3
薬剤番号の記載もれのもの	2	2
調査項目の記録もれのもの	2	4

なお、分析対象例、脱落例、未使用サンプル例の 3 群の構成は、表 4 に示すようで、脱落例の内訳からみて、とくに偏りを生ずるようなものはみられなかった。

(1) 症例構成の検討

分析対象の 215 例について性、年齢、発症から初診に至る日数、初診時の自覚症状、分離菌種、SMX に対する分離菌の MIC を調査し、その結果は、表 5 に示すとおりである。性別では女性が主であり、年齢構成は 20 歳台が多い。発症から初診に至る日数は 5 日未満がもつと

表 6 症例分離菌

菌 種	ST 合剤	SMX
<i>E. coli</i>	83	91
<i>Klebsiella pneum.</i>	3	0
<i>Protea</i>	1	6
Gram-negative rods	3	6
<i>Staphylococ. epiderm.</i>	2	7
<i>Staphylococ. aureus</i>	1	3
<i>Streptococ. hemolyt.</i>	1	1
<i>Enterococcus</i>	0	1
Gram-positive cocci	1	0
<i>E. coli</i> + <i>Staphylococ. epiderm.</i>	0	1
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella pneum.</i>	1	2
<i>Staphylococ. epiderm.</i> + <i>Enterococ.</i>	1	0
計	99	121

も多く、初診時の自覚症状では 4 項目すべてが記載された症例が多く、分離菌はほとんどが *E. coli* である (し

表 5 症例構成 (2)

調 査 項 目		薬 剤		検 定 結 果
		ST 合剤	SMX	
性 別	男	4	8	$X^2=0.298$ 自由度 = 1 $0.75 > P > 0.50$
	女	93	110	
	計	97	118	
年 令	29才未満	34	41	$X^2=1.453$ 自由度 = 4 $0.90 > P > 0.75$
	30 ~ 39	26	28	
	40 ~ 49	15	17	
	60 ~ 59	13	15	
	60才以上	9	17	
	計	97	118	
	5 日未満		84	
	6 ~ 10		24	
	11 ~ 15		4	
	不 明		6	
	計		118	
初診時の 自覚症状	4 項目記録例	60	72	$X^2=0.695$ 自由度 = 3 $0.90 > P > 0.75$
	3 項目記録例	21	23	
	2 項目記録例	9	15	
	1 項目記録例	6	7	
	不 明 例	1	1	
	計	97	118	
分 離 菌 種	<i>E. coli</i>	83	91	$X^2=1.945$ 自由度 = 1 $0.25 > P > 0.10$
	そ の 他	14	27	
	計	97	118	
* 分離菌に 対する SMX の MIC	≤100mcg/ml	27	21	$X^2=3.743$ 自由度 = 1 $0.10 > P > 0.05$
	>100mcg/ml	19	35	
	計	46	56	

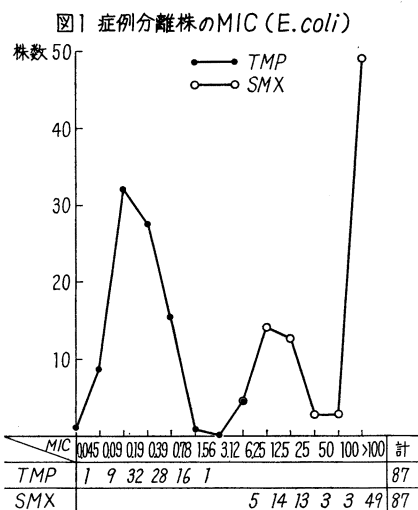
*対象症例 215 例のうち MIC 測定例は 102 例である。

たがつて *E. coli* 以外の菌種は少く、一括してその他として分析した。

これらの各項目について ST 合剤群と SMX 群間の均一性に関して χ^2 検定 (YATES の修正) を行なつた。その結果、いずれの項目についても両群間に有意差がない。したがって、これらの項目については両群への患者の割付けは充分均一になされたと考えてよい。

(2) 症例からの分離菌とその MIC 分布

症例からの分離菌は、ST 合剤群について 99 株、SMX 群について 121 株が分離された。このうち混合感染の症



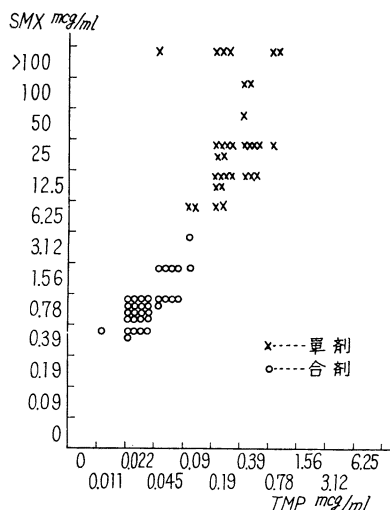
例は各群ともに3例である(表6)。

分離菌種は両群ともに *E. coli* の分離頻度が高かつとも高く、ST 合剤群で 83 株(83.8%)、SMX 群で 91 株(75.2%)である。

TMP と SMX に対する症例分離菌の MIC を 102 例(ST 合剤群 46 例、SMX 群 56 例)について平板希釈法で測定した。このうち分離頻度の多かつた *E. coli* 87 株について MIC 分布を図1に示す。TMP に対しては 0.045 から 1.56 mcg/ml に分布し、その peak は 0.19 mcg/ml である。また、SMX に対しては 6.25 mcg/ml から >100 mcg/ml に分布し、その大部分が >100 mcg/ml である。

両薬剤の合剤による相乗効果をみるために、TMP に

図2 SMX, TMPおよびST合剤に対する *E. coli* のMICの分布



ついては 0, 0.011 から 6.25 mcg/ml まで、SMX については 0, 0.09 から 100 mcg/ml までの範囲で Chequer board を組み、それぞれの MIC を測定した。その結果、76 例(87.4%)に合剤による相乗効果がみとめられた(FIC index=0.750~0.029)。図2は合剤(TMP:SMX=1:32 または 1:16 の配合比の場合)による相乗効果がみとめられた *E. coli* 33 株について、単独あるいは合剤における両薬剤に対する MIC 分布を示したものである。単独における TMP または SMX に対する *E. coli* の MIC はそれぞれ 0.09~0.78 mcg/ml と 6.25~>100 mcg/ml に分布する。いつぼう、合剤における TMP に対する *E. coli* の MIC は

0.011~0.09 mcg/ml、SMX に対する MIC は 0.39~3.12 mcg/ml に分布し、単独における MIC 分布と合剤では明らかに2群に分かれ、合剤において MIC が明らかに低い。

この *in vitro* の成績は ST 合剤が SMX あるいは TMP 単独よりも臨床上有利であることを示唆するものであろう。

(3) 薬剤投与による自覚症状の推移(4日目判定)(表7)

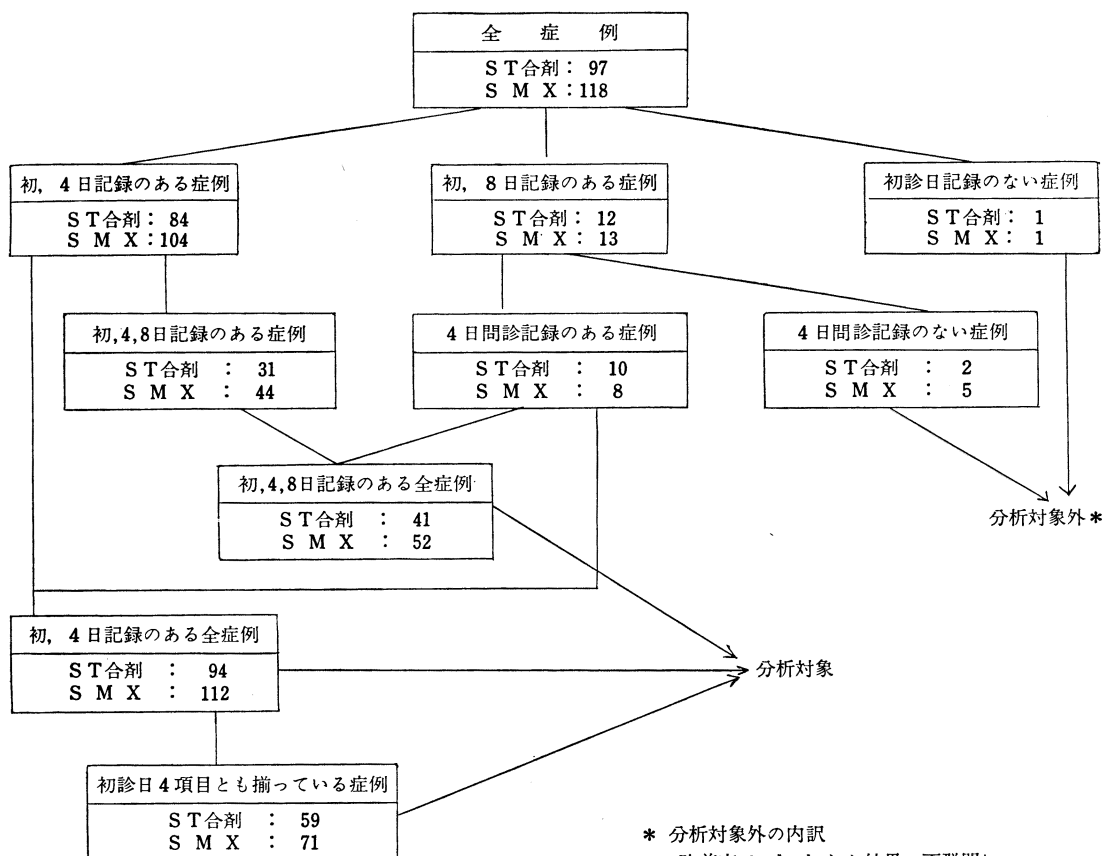
全症例 215 例を、図3のように分割して、自覚症状

表7 薬剤投与による自覚症状の推移(4日目判定)

			ST合剤	SMX	検定結果	備考
初診時4項目の揃った症例	改善率	改善+正常化	52	57	$X^2=0.945$	改善率: ST合剤88.1% SMX 80.3%
		不変	7	14	自由度=1	
		計	59	71	$0.50 > P > 0.25$	
	正常化率	正常化	36	36	$X^2=1.001$	正常化率: ST合剤61.0% SMX 50.7%
		改善+不変	23	35	自由度=1	
		計	59	71	$0.50 > P > 0.25$	
全症例	改善率	改善+正常化	85	88	$X^2=4.493$	改善率: ST合剤90.4% SMX 78.6%
		不変	9	24	自由度=1	
		計	94	112	$0.05 = P > 0.025$	
	正常化率	正常化	61	58	$X^2=3.082$	正常化率: ST合剤64.9% SMX 51.8%
		改善+不変	33	54	自由度=1	
		計	94	112	$0.10 > P > 0.05$	

* 危険率5%で両群間に有意差あり。

図3 分析対象(1, 自覚症状)



* 分析対象外の内訳

改善率で check した結果, 両群間に偏りはほとんどないと考えられる。

	不 変	改 善
ST合剤	0	3
SMX	0	6

の推移に関して分析をした。

全症例のうち9例は初診時または4日目判定時に自覚症状に関する記載を欠くため, これについては分析を行なわなかった。したがって分析対象例は206例(ST合剤群94例, SMX群112例)である。

ST合剤群では正常化61例, 改善24例, 不変9例であり(改善率: 90.4%, 正常化率: 64.9%), SMX群では正常化58例, 改善30例, 不変24例である(改善率: 78.6%, 正常化率: 51.8%)。

概して, 改善率, 正常化率ともにST合剤群において高い傾向がみとめられ, 改善率については統計的に危険率5%で両群間に有意差がみられた。

また, 初診時自覚症状で4項目とも揃っている症状だけをとり出して同様な分析を試みたが, その結果は表7に示すとおりである。

(4) 薬剤投与による尿所見の推移(4日目判定)(表8)

全症例215例を図4に示すように分割して, 投薬後の尿所見の推移について分析した。投薬後4日目の判定では, 分析しえた症例は190例(ST合剤群85例, SMX群105例)である。

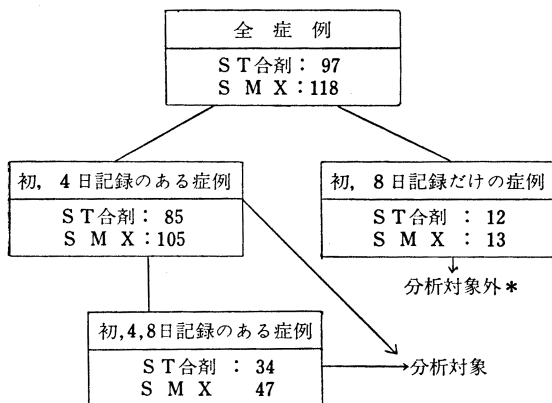
ST合剤群について, 膿尿は正常化59例, 改善15例, 不変11例であり, 細菌尿は正常化68例, 改善7例, 不変10例である。また, SMX群について, 膿尿は正常化70例, 改善17例, 不変18例であり, 細菌尿は正常化69例, 改善11例, 不変25例であった。したがって, 膿尿の改善率は, ST合剤群が87.1% ($\frac{74}{85} \times 100$)であり, SMX群が82.9%である。また, 正常化率は, ST合剤群が69.4%, SMX群が66.7%である。概して, ST合剤群がSMX群と比較して臨床やや有利である傾向

表8 薬剤投与による尿所見の推移 (4日目判定)

			ST合剤	SMX	検定結果	備 考
膿 尿	改 善 率	改善+正常化	74	87	$X^2_0=0.357$	改善率： ST合剤87.1% SMX 82.9%
		不 変	11	18	自由度=1	
		計	85	105	$0.75>P>0.50$	
	正常化率	正常化 改善+不変 計	59 26 85	70 35 105	$X^2_0=0.061$ 自由度=1 $0.90>P>0.75$	正常化率： ST合剤69.4% SMX 66.7%
細菌尿	改 善 率	改善+正常化	75	80	$X^2_0=3.769$	改善率： ST合剤88.2% SMX 76.2%
		不 変	10	25	自由度=1	
		計	85	105	$0.10>P>0.05$	
	正常化率	正常化 改善+不変 計	68 17 85	69 36 105	$X^2_0=4.082$ 自由度=1 $0.05>P>0.025^*$	正常化率： ST合剤80.0% SMX 65.7%

*危険率5%で両群間に有意差あり。

図4 分析対象 (2, 尿所見)



*分析対象外の内訳

	有効	やや有効 + 無効	計
ST合剤	10	2	12
S M X	9	4	13
計	19	6	

有効率でccheckした結果、両群間に偏りはないと考えてよい

がうかがえるが、統計的には両群間に有意差はみとめられなかった。いつぼう、細菌尿の改善率はST合剤群が88.2%であるに対してSMX群では76.2%と低い。また、正常化率はST合剤群が80.0%に対してSMX群では65.7%と低い。概して、ST合剤群がSMX群と比較して臨床上有利な傾向があると言える。統計的に危険率5%で細菌尿の正常化率について両群間に有意差がみとめられた。

(5) 臨床効果 (表9, 10)

急性単純性膀胱炎に対するST合剤およびSMXの

臨床効果の判定は、前述のように尿所見の推移に基づいて投薬後4日目に行なつた。

対象例は190例(ST合剤群85例, SMX群105例)である。

ST合剤群は、有効66例、やや有効12例、無効7例である。有効率は77.6%である。

SMX群は、有効73例、やや有効16例、無効16例である。有効率は69.5%である。

概して、ST合剤群がSMX群と比較して臨床的

に有利な傾向がうかがえるが、統計的には危険率5%で両群間に有意差をみとめることはできなかった。

小括：ST合剤群において、細菌尿に対する効果は改善率および正常化率ともにSMX群と比較して臨床上有利な結果がえられ、とくに正常化率は統計的に両群間に有意差がみとめられた。これに反して、膿尿に対する改善率および正常化率は両群間にほとんど差をみとめることはできない。このようにST合剤群において抗菌効果と膿尿の推移にdiscrepancyがみとめられたことは、急性単純性膀胱炎に対する化学療法剤の効果判定に3日間という短い観察期間を採用したことが1因と考えられる。換言すると、このように短い観察期間では化学療法剤の抗菌効果はみとめられるが、炎症自体の治癒までには至らないことを示唆するものと考えられる。したがって

表9 臨床効果 (4日目判定)

臨床効果	ST合剤	SMX	備 考
有 効	66	73	有効率： ST合剤 77.6% SMX 69.5%
やや有効	12	16	
無 効	7	16	
計	85	105	

表10 臨床効果の比較 (4日目判定)

	ST合剤	SMX	検 定 結 果
有 効	66	73	$X^2_0=1.192$ 自由度=1 $0.50>P>0.25$
やや有効+無効	19	32	
計	85	105	

表11 投薬終了後の経過による自覚症状および尿所見の推移

			ST合剤	SMX	検定結果	備 考
自覚症状	改善率	改善+正常化 不変+増悪 計	37 4 41	42 10 52	$X^2_0=0.954$ 自由度=1 $0.50>P>0.25$	改善率： ST合剤90.2% SMX 80.8%
		増悪 改善+正常化 +不変 計	0 41 41	5 47 52	$P=0.050^*$	増悪率： ST合剤 0 SMX 9.6%
	増悪率	改善+正常化 不変+増悪 計	34 0 34	34 13 47	$P=0.001^{**}$	改善率： ST合剤 100% SMX 72.3%
		増悪 改善+正常化 +不変 計	0 34 34	4 43 47	$P=0.107$	増悪率： ST合剤 0 SMX 8.5%
膿 尿	改善率	改善+正常化 不変+増悪 計	33 1 34	36 11 47	$P=0.009^{**}$	改善率： ST合剤97.1% SMX 76.6%
		増悪 改善+正常化 +不変 計	1 33 34	3 44 47	$P=0.438$	増悪率： ST合剤 2.9% SMX 6.8%
	増悪率	改善+正常化 不変+増悪 計	33 1 34	36 11 47	$P=0.009^{**}$	改善率： ST合剤97.1% SMX 76.6%
		増悪 改善+正常化 +不変 計	1 33 34	3 44 47	$P=0.438$	増悪率： ST合剤 2.9% SMX 6.8%

* 危険率5%で両群間に有意差あり。

** 危険率1%で両群間に有意差あり。

て今回の結果から結論することは早計であるが、急性単純性膀胱炎に対する化学療法剤の効果を判定する場合に、3日間の観察期間は薬剤の抗菌効果を判定するには適した方法であるが、疾患の治癒に判定基準をおくときは、さらに観察期間を延長する必要がある。

(6) 投薬終了後の経過による自覚症状と尿所見の推移(8日目判定)(表 11)

初めの3日間は投薬期間であり、次の4日間は休薬して自覚症状と尿所見の推移を観察した。対象例を投薬終了後の経過による両者の推移にしたがつて以下のような判定で、分析を行なった。

a群：4日目および8日目判定でともに正常化、あるいは8日目判定で4日目と比較してそれらの推移に改善をみとめた症例群

b群：4日目判定と比較して8日目では増悪、あるいは両判定で正常化をみとめず不変であつた症例群

したがつて、a群の症例は完全治癒例と先行の3日間の投薬によつて治癒過程が促進されたと考えられる症例であり、b群の症例は不完全治癒例(または治癒過程が遅延する症例)ないし再燃傾向のある症例といえる。このような考えに基づいて、両薬剤群をそれぞれa群とb

群に分け、改善率

$$\left(\frac{\text{改善および正常化例数}}{\text{全症例数}} \times 100 \right)$$

と増悪率 $\left(\frac{\text{増悪例数}}{\text{全症例数}} \times 100 \right)$ を算出し、両薬剤群間に関してその分析を行なった。

1. 自覚症状の推移

分析対象93例(ST合剤群41例, SMX群52例)について、a群に属する症例はST合剤群で37例, SMX群で42例である。改善率はそれぞれ90.2%・80.8%である。統計的には危険率5%で両群間に有意差はみとめられなかった。いつぼう、b群はST合剤群で4例, SMX群で10例であり、そのうち増悪例は5例であり、いずれもSMX群にみとめられた。増悪率については統計的に危険率5%で有意差がみとめられた。

概して、ST合剤群について臨床上有利な傾向がうかがえ、投薬終了後の経過観察で自覚症

状が好転する症例を多くみとめた。

2. 膿尿の推移

81例(ST合剤群34例, SMX群47例)が分析対象であり、a群に属する症例は両群ともに34例である。したがつて、改善率はST合剤群が100%であつたに対してSMX群は72.3%であり、統計的にも危険率1%で両群間に有意差がみとめられた。いつぼう、b群はSMX群に13例がみとめられ、そのうち増悪例は4例である。

したがつて、投薬終了後に治癒過程が促進される傾向が、ST合剤群でより多くみとめられた。

3. 細菌尿の推移

分析対象例は、ST合剤群が34例, SMX群が47例である。a群に属する症例数は前者で33例, 後者で36例である。したがつて改善率はそれぞれ97.1%・76.6%であり、統計的に危険率1%で両群間に有意差をみとめた。また、b群はST合剤群に1例, SMX群に11例がみとめられ、そのうち増悪例はST合剤群で1例(増悪率:2.9%), SMX群で3例(増悪率:6.8%)がみとめられた。

したがつて、細菌尿についても膿尿の場合と同様に、ST合剤群に投薬終了後の経過で治癒過程が促進されるが、SMX群では再燃の傾向がより多くみとめられた。

表12 薬剤投与による細菌尿の推移(*E. coli*分離症例, 4日目判定)

		ST合剤	SMX	検定結果	備 考
改 善 率	改善+正常化	64	62	$X^2=4.214$ 自由度=1 $0.05>P>0.025^*$	改善率: ST合剤88.9% SMX 74.7%
	不 変	8	21		
	計	72	83		
正常化率	正 常 化	58	54	$X^2=3.877$ 自由度=1 $0.05>P>0.025^*$	正常化率: ST合剤80.6% SMX 65.1%
	改善+不変	14	29		
	計	72	83		

表13 臨床効果 (*E. coli*分離症例, 4日目判定)

臨床効果	薬剤	ST合剤	SMX	検定結果	備 考
有 効 やや有効+無効 計		57	57	$X^2=1.676$ 自由度=1 $0.25>P>0.10$	有効率: ST合剤79.2% SMX 68.7%
		15	26		
		72	83		

表14 薬剤投与による細菌尿の推移 (MIC別, 4日目判定)

			SMX ≤100	SMX >100	検定結果	備 考
改 善 率	S T 合 剤	改善+正常化	22	15	P=0.555	改善率: ≤100 91.7% >100 88.2%
		不 変	2	2		
		計	24	17		
	S M X	改善+正常化	19	20	P=0.001 **	改善率: ≤100 100% >100 62.5%
		不 変	0	12		
		計	19	32		
正 常 化 率	S T 合 剤	正 常 化	22	14	P=0.335	正常化率: ≤100 91.7% >100 82.4%
		改善+不変	2	3		
		計	24	17		
	S M X	正 常 化	14	19	$X^2=0.534$ 自由度=1 $0.50>P>0.25$	正常化率: ≤100 73.7% >100 59.4%
		改善+不変	5	13		
		計	19	32		

表15 層別分析による細菌尿の改善率の検討(4日目判定)

		ST合剤	SMX	検定結果	備 考
SMX ≤100	改善+正常化	22	19	P=0.131	改善率: ST合剤91.7% SMX 100.0%
	不 変	2	0		
	計	24	19		
SMX >100	改善+正常化	15	20	P=0.109	改善率: ST合剤88.2% SMX 62.5%
	不 変	2	12		
	計	17	32		

小括: 急性単純性膀胱炎に対して4日間の休薬期間において臨床経過を観察すると, ST合剤群においてSMX群よりも投薬終了後において治癒傾向が促進され, しばしば増悪例は少ない。

とくに細菌尿の推移では, 投薬終了時の細菌尿の正常化率および投薬終了後の経過観察でみとめられた改善率について統計的に両群間に有意差がみとめられたことは, 前述の *in vitro* の成績あるいは諸家の報告^{1,2)} でみられるように, 合剤による相乗的殺菌効果が反映したものと考えられる。したがって, 临床上, ST合剤は急性単純性膀胱炎の短期治療に用いて有利であるといえる。

(7) *E. coli* 分離症例の臨床成績

E. coli 分離症例 155 例について, 全症例の場合と同様な分析を試みた。その結果, 表 12, 13 に示すように, 全症例と同様な分析結果をえた。ちなみに, 臨床成績における有効率は ST合剤群は 79.2%, SMX 群は 68.7% である。

(8) 分離菌の MIC 別臨床成績 (表 14, 15)

両薬剤間で共通薬剤である SMX に対する分離菌の MIC で両薬剤群を ≤100mcg/ml 群と >100mcg/ml 群に層別し, この両群間で薬剤の臨床の有効性について分析を試みた。その結果, SMX 群において細菌尿の改善率が統計的に危険率 1% で両群間に有意差がみとめられ, >100mcg/ml 群よりも ≥100mcg/ml 群で改善率が高い。

このことは >100mcg/ml 群では SMX 耐性菌による症例群であることから当然である。い

つぼう, ST 合剤群では両群間に有意差はなく, TMP の添加による分離菌の MIC が低下した結果によるものである。

また, $SMX \leq 100 \text{ mcg/ml}$ 群あるいは $>100 \text{ mcg/ml}$ 群について, それぞれ両薬剤群間で薬剤の臨床的有効性について分析を行なった。その結果は表 15 に示すように, MIC が $>100 \text{ mcg/ml}$ 群では ST 合剤群の細菌尿の改善率がかなり高い傾向がうかがえた。統計的には両群間に有意差はみとめられない。

(9) 副作用

副作用について調査した症例数は 200 例 (ST 合剤群 90 例, SMX 群 110 例) である。副作用をみとめた症例数は 5 例であり, いずれも SMX 群においてみとめられた。その内訳は悪心, 胃部不快感, 下痢が各 1 例と食欲不振が 2 例である。副作用のために投薬を中止した症例はない。

総 括

(1) 急性単純性膀胱炎に対し, 被験薬として, Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤と対照薬として Sulfamethoxazole について二重盲検法を用いてその臨床の評価を試みた。

(2) 回収しえた調査表は 257 例であり, 分析対象とした症例数は 215 例である (ST 合剤群 97 例, SMX 群 118 例)。

(3) 両薬剤群間の同質性について検討を行なった結果, 有意差はみとめられなかった。

(4) 症例から分離菌について菌種別頻度およびその両薬剤に対する MIC 分布では, 菌種別頻度は *E. coli* がもっとも多く, また *E. coli* 87 株の MIC 分布は TMP に対して 0.19 mcg/ml に peak があり, SMX に対しては $>100 \text{ mcg/ml}$ に多く集る傾向をみとめた。Chequerboard 法によると合剤による相乗効果は 87 株について 76 株にみとめられた。

(5) 投薬後 4 日目の自覚症状の推移は, ST 合剤群で 90.4%, SMX 群で 78.6% の改善率を得た (危険率 5% で有意差がある)。

(6) 投薬後 4 日目の尿所見の推移では, ST 合剤群 (85 例) の改善率は膿尿について 87.1%, 細菌尿について 88.2% であり, また正常化率はそれぞれ 69.4%, 80.0% であった。SMX 群 (105 例) の改善率は膿尿について 82.9%, 細菌尿については 76.2% であり, 正常化率はそれぞれ 66.7%, 65.7% であった。したがって, 両群を比較してとくに細菌尿では ST 合剤群で臨床的有

効性が高い傾向がうかがわれ, 統計的に危険率 5% で細菌尿の正常化率に両群間に有意差がみとめられた。

(7) 急性単純性膀胱炎に対する両薬剤の臨床効果の判定は尿所見の推移に基づいて行なった。ST 合剤群 (85 例) の有効率は 77.6% であり, SMX 群 (105 例) のそれは 69.5% であった。概して ST 合剤群が SMX 群よりも臨床効果がすぐれている傾向がうかがえた。

いつぼう, 統計的には危険率 5% で両群間に有意差がみとめられなかったことは, 細菌尿ではその正常化率に有意差がみとめられ, ST 合剤群に臨床的有効性が高い傾向がみとめられたにも拘わらず, 膿尿では両群間にほとんど差がみとめられなかったことが 1 因であろう。

しかし, 投薬終了後の経過でみられたように統計的に膿尿の改善率にも有意差がみとめられたことから, 小括でものべたように観察期間を延長すれば臨床成績の有効率に統計的有意差を見出すことが出来たと推察される。

(8) 投薬後 4 日間の休薬期間において 8 日目に自覚症状と尿所見の推移を観察した。その結果, 临床上 ST 合剤群に有利な傾向がみとめられた。すなわち, 自覚症状については, ST 合剤群 (41 例) では 90.2%, SMX 群 (52 例) では 80.8% に改善がみとめられ, いつぼう増悪例は SMX 群に 5 例がみとめられた (増悪率について危険率 5% で有意差がある)。膿尿については, ST 合剤群 (34 例) は 100%, SMX 群 (47 例) は 72.3% に改善がみとめられ (危険率 1% で有意差がある), 増悪例は SMX 群に 4 例がみとめられた。細菌尿については, ST 合剤群 (34 例) は 97.1%, SMX 群 (47 例) は 76.6% に改善がみとめられ (危険率 1% で有意差がある), 増悪例は ST 合剤群に 1 例, SMX 群に 4 例がみとめられた。

(9) *E. coli* 分離症例 155 例について全症例と全く同様な分析を試みた。

(10) SMX に対する分離菌の MIC 別臨床成績の比較検討を行なった。

(11) 副作用は 200 例について調査を行ない, SMX 群 (110 例) について 5 例がみとめられ, いずれも胃腸障害による症状であり投薬を中止した症例はない。

文 献

- 1) DARRELL, J. H. *et al.*, J. Clin. Path. 21: 202, 1968.
- 2) 五島嵯智子, 第 19 回化学療法学会総会, 東京, 1971.
- 3) 河田幸道他, 日泌尿会誌 61: 633, 1970.
- 4) 田原達雄他, 第 20 回化学療法学会総会, 大阪, 1972.

COMPARISON BETWEEN SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM
COMBINATION PRODUCT AND SULFAMETHOXAZOLE ALONE
IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS:
REPORT OF A DOUBLE-BLIND TRIAL

HIROSHI NISHIMURA and HISAO TAKAYASU

Department of Urology, Tokyo University

Summary

1. The therapeutic efficacies of sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product and SMX alone were compared in acute uncomplicated cystitis by a double-blind technic.

2. The clinical material of this study consisted of a total of 257 patients, of which 215 patients were evaluated (97 patients for SMX-TMP combination product and 118 patients for SMX alone).

3. No significant difference was found between the clinical backgrounds of 2 treatment groups before the commencement of drug therapy.

4. The most frequently isolated bacterial strain was *E. coli*. The MIC distribution of the 87 strains of *E. coli* isolated from the urine cultures found its peak at 0.19 mcg/ml of TMP, whereas the majority of isolates had MICs of SMX greater than 100 mcg/ml. The potentiation of antimicrobial activities by combination of 2 drugs as assessed by the checkerboard method was demonstrated in 76 of 87 strains tested (87%).

5. The improvement of subjective symptoms assessed on the 4th day of treatment indicated an improvement rate of 90.4% for SMX-TMP combination product and 78.6% for SMX alone ($p < 0.05$).

6. The changes of urinary findings in patients treated with SMX-TMP combination preparation as examined on the 4th day of treatment gave improvement of pyuria in 87%, that of bacteriuria in 88.2%. The normalization of pyuria was recorded in 69.4% and that of bacteriuria in 80%, respectively. In contrast, the results of SMX therapy in 105 patients gave improvement of pyuria in 82% and that of bacteriuria in 76%. The normalization of pyuria was recorded in 66% and that of bacteriuria in 65%, respectively. There was a statistically significant difference between SMX-TMP combination product and SMX alone in normalizing bacteriuria ($p < 0.05$).

7. The evaluation of the clinical efficacy of drug therapy in acute uncomplicated cystitis was based on changes of the urinalysis findings. The SMX-TMP therapy gave an effective rate of 77%, whereas SMX-treated group gave an effective rate of 69%.

8. Subjective symptoms and urinalysis findings were re-assessed on the 8th, that is, 4 days after the cessation of the drug therapy. The therapy of SMX-TMP combination product gave more favorable results than that of SMX alone with regard to subjective symptoms and the rate of aggravation by objective criteria.

9. The clinical results of patients treated by SMX alone were correlated with MISs of SMX of the urinary isolates.

10. Of 209 patients subjected to the analysis, there were 5 cases of untoward reactions, all belonging to the SMX-treated group. The major complaints were gastrointestinal troubles which were generally slight without necessitating withdrawal of the drug.