

## Sulfamethoxazole-Trimethoprim の女子急性膀胱炎に対する 二重盲検法による臨床評価

桐山 喬夫・酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科学教室(主任:酒徳治三郎教授)

小宮 俊 秀

小倉記念病院泌尿器科

広 中 弘

山口県立中央病院泌尿器科

(昭和47年11月11日受付)

### 緒 言

ST 合剤 (ST) は, Trimethoprim (TMP) と sulfamethoxazole (SMX) を 5 対 1 に配合した新しい内服用抗菌剤である。TMP は di-aminopyrimidine 系誘導体の 1 つで, 種々の benzylpyrimidine 化合物のなかでとくに試験管内抗菌力が強い<sup>2)</sup>。TMP とサルファ剤の併用による相乗効果については, 1969 年まず英国において取上げられ<sup>4)</sup>, 続いて同年第 6 回国際化学療法学会(東京)で確認された。その結果, 第 19 回日本化学療法学会総会(東京)において ST は新しい抗菌剤として臨床的に期待されるようになった。

SMX は細菌細胞内の葉酸代謝過程において, para-aminobenzoic acid と dihydropteroate から dihydrofolic acid への合成過程を阻害し<sup>1)</sup>, TMP はこれに続く dihydrofolic acid から tetrahydrofolic acid への還元反応に働らく dihydrofolic acid reductase の inhibitor として作用し, 反応を阻害する<sup>3)</sup>。したがって, SMX と TMP を配合することは, 細菌の葉酸合成過程の 2 カ所を連続的に阻害することになり, 理論的にも細菌に対する相乗的な核酸合成阻害作用が期待されるものである。

今回, われわれは急性単純性膀胱炎を対象として, 2 重盲検法により ST と Thiophenicol (TP) の尿路感染症に対する臨床的効果を比較, 検討したので報告する。

### 方 法

#### 1) 対 象

山口大学附属病院, 山口県立中央病院および小倉記念病院の各泌尿器科に来院し, 急性非特異的細菌性単純性膀胱炎と診断された成人女子を対象とした。しかし, 種々の実際の事由から少数の適応外症例が混入した。

#### 2) 投与薬剤

ST (1 錠中 SMX 400 mg, TMP 800 mg 含有) を被検薬とし, TP (1 カプセル中 TP 250 mg 含有) を active placebo として用いた。錠剤の ST とカプセル剤の TP

では両者の相違はつきりしているため, ST および TP と外観がまったく同じ偽薬剤を作り, ST 投与群では ST (錠)+TP (偽薬カプセル), TP 投与群では ST (偽薬錠)+TP (カプセル) を服用する 2 剤投与の方法をとつた。

#### 3) 薬剤の割付および投与方法

Controller が上記 2 組の薬剤を無作為に割付け, Key code を実験終了時まで封印して保管した。薬剤は各施設とも無作為的に投薬され, 1 日 4 錠 (2 錠ずつ 1 日 2 回 12 時間毎) と, 1 日 4 カプセル (1 カプセルずつ 1 日 4 回 6 時間毎) の 2 剤を, 1 週間服用するように患者に指示した。なお, その他の抗菌剤, 化学療法剤の併用は行なわれていない。

#### 4) 観察方法

##### (1) 自覚症状

頻尿, 排尿痛, 残尿感および下腹部自発痛の 4 項目について, チェックカードを作成し, 患者自身に 7 日間毎日記入させ, 投薬終了後に回収して初診時と投与 4 および 8 日目の症状を収録した。

##### (2) 尿中細菌

初診時に起因菌の同定および ST と TP に対する MIC の測定, 定量培養法による尿中細菌数の算定を行ない, さらに初診時から 4 および 8 日目の尿中細菌の有無を観察し, 尿が濁濁しているときには尿の細菌培養を反復した。

##### (3) 尿中白血球

初診時と初診時から 4 および 8 日目の尿中白血球数を検鏡下に算定し,

— : <4/HPF,                   + : 5~10/HPF,  
  ++ : <10~20/HPF           +++ : >20/HPF

のように表示した。

##### 5) 臨床的効果判定基準

東大泌尿器科の急性単純性膀胱炎の効果判定基準の試案<sup>5,6)</sup>を参考に次のような配点を行なつた。

表1 尿所見による効果判定基準

細菌	白血球	正常化	改善	不変
	正常化 改善 不変	著効 著効 有効	著効 有効 無効	有効 無効 無効

表2 総合的効果判定基準

総合的効果判定	尿所見による効果判定	自覚症状に対する効果
著効	著効 有効	正常化または改善 正常化
有効	著効 有効	不変 改善 不変(8日目には正常化・改善)
無効	有効 無効	不変(8日目にも不変) 正常化, 改善, 不変

(1) 自覚症状に対する配点

頻尿, 排尿痛, 残尿感, 下腹部自発痛の各項目ごとに異常のあつた場合2点を配し, 投与後明らかに改善のみられた場合1点減点し, 正常化(消失)した場合2点減点した。

投与4日目の点数の総和を投与前の点数の総和で除した点数が0のときを正常化, 0.49以下のときを改善, 0.51~1のときを不変とした。

(2) 尿所見に対する配点

投与前に白血球, 細菌とも所見のある場合それぞれ2点を配し, 投与後の経過にしたがつて, 次のように減点した。

白血球: 投与後不変または(++)までの減少は0点。(+)までの改善は1点。(一)となつたものは2点を減点した。

細菌: 投与後に細菌数に改善のみられなかつたものは0点。明らかに(10<sup>2</sup>/ml以上)改善のみられなかつたもの1点。(一)となつたものは2点を減点した。

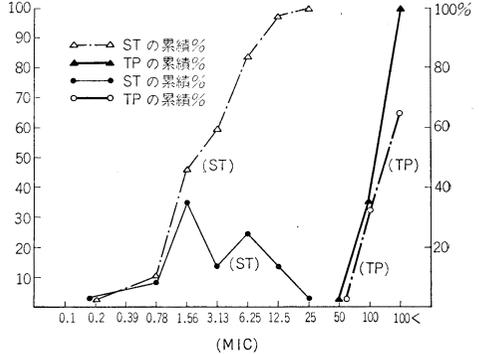
以上の段階をそれぞれ不変, 改善, 正常化と呼んだ。

(3) 効果判定基準

他覚的な尿所見に対しては, 表1に示すように, 初診時および投薬4日目の尿中細菌および尿中白血球の所見を組合せて判定した。

つぎに前記の尿所見に基づく効果判定の成績と自覚症状に対する効果の成績を, 表2のように組合せて総合的効果判定基準とした。

図1 E. coli に対する ST,TPのMIC



成績

表3,4のとおり, 調査し得た患者数は60例中52例であつた。さらに対象外疾患1例(出血性膀胱炎), 尿中から起因菌を検出し得なかつた1例を除外し, 50例について観察, 効果判定を行なつた。ST投薬が24例, TP投薬が26例で, 両群間の症例構成の同質性に関し, 分割表の独立性について $\chi^2$ 検定とFISHERによる直接確率計算を行なつた。その結果, 表5のとおり, いずれの項目においても両群間に差は認められなかつた。

I) 臨床分離菌のMIC分布

症例からの分離菌は50株で, 菌種はE. coliが圧倒的に多く43株(86.0%)である。このうち分離菌37株について, STおよびTPに対する最少発育阻止濃度(MIC)を平板希釈法で測定した。MICの分布を, 図1に示す。E. coliに対するSTのMICは0.2から25mcg/mlに分布しているのに対し, TPのMICは50mcg/ml以上で, しかも大半が100mcg/ml以上であつた。なお, STのMIC測定は日本化学療法学会新薬シンポジウムST研究会の案に基づきSMX:TMP=20:1の配合比で行なつた。

II) 自覚症状に対する効果

初診時および投薬4日目の症状を比較した結果, 表6に示すとおり, STとTPの間で改善率に有意差(危険率1%)が認められ, STがTPより有効性が高かつた。正常化率はSTがTPより有効性が高い傾向を示したが, 有意差はなかつた。

III) 尿所見に対する効果

初診時および投薬4日目の尿所見を比較した。尿中細菌については, 表7に示すとおり, 細菌の消失率はTPでは76.9%であつたのに対しSTでは100%で, STとTPの間に有意差(危険率5%)が認められた。尿中白血球については, 表8に示すとおり, 消失率はSTとTPの間に有意差が認められなかつたが, 改善率では危険率1%で有意差が認められ, STがTPよりも有効であつた。

表 3 S T 投与群一覽表

薬剤 No.	年令	性別	疾患名	白血球	起因菌	菌数	MIC (mcg/ml)		T P	症状	治療経過			総合効果	副作用	備考
							S T	T P			白血球	細菌				
1	23	♀	急性単純性膀胱炎	卅	<i>E. coli</i>	$6 \times 10^3$	0.78	100	6 → 1	2 → 0	2 → 0	2 → 0	著 効	食欲不振		
2	40	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	1.56	100	8 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
6	29	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	1.56	>100	6 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
7	40	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	3.13	100	4 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
8	29	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	1.56	100	8 → 0	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
11	26	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$2 \times 10^6$	6.25	>100	8 → 2	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振・悪心		
13	23	♀	"	卅	<i>Klebsiella</i>	$3 \times 10^5$			8 → 3	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
14	20	♀	"	卅	<i>P. mirabilis</i>	$2 \times 10^6$	1.56	50	8 → 2	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
15	48	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$5 \times 10^6$			6 → 2	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振		
20	44	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$3 \times 10^5$	1.56	>100	6 → 2	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
22	43	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$4 \times 10^3$	1.56	>100	4 → 1	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
28	23	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$5 \times 10^2$			8 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	薬疹?		
30	36	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	1.56	>100	8 → 0	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
36	69	♂	"	卅	<i>Alcaligenes</i>	$10^7$	>100	>100	2 → 0	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振		
37	25	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^6$	3.13	>100	6 → 2	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
39	45	♀	急性出血性膀胱炎	卅	-	$2 \times 10^6$			6 → 2	2 → 0	0	0	"	(-)	对 象 外	
40	24	♀	急性単純性膀胱炎	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$			8 → 1	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
48	22	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	3.13	>100	8 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
49	27	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^4$	6.25	>100	8 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	胃 症 状		
50	23	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	6.25	100	8 → 1	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振・悪心		
51	27	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	6.25	>100	6 → 2	2 → 1	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
52	26	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$10^5$	1.56	>100	6 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振		
54	28	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$5 \times 10^4$			6 → 2	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
58	40	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$2 \times 10^6$			6 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
59	32	♀	"	卅	<i>E. coli</i>	$3 \times 10^4$	12.5	>100	6 → 0	2 → 0	2 → 0	2 → 0	"	(-)		

表 4 T P 投与群一覽表

薬剤 No	年令	性別	疾患名	白血球	起因菌	菌数	MIC (mcg/ml)		症状	治療経過			綜合効果	副作用	備考
							S	T		白血球	細菌	菌			
3	26	♀	急性單純性膀胱炎	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	3.13	100	8 → 0	2 → 0	2 → 0	著効	(-)		
4	32	♀	"	+++	<i>Proteus</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	50	8 → 1	2 → 1	2 → 2	無効	(-)		
5	23	♀	"	+	<i>Proteus</i>	8 × 10 <sup>5</sup>	1.56	100	8 → 3	2 → 1	2 → 0	著効	(-)		
9	36	♀	"	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	100	6 → 0	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振・悪心・発疹		
10	47	♀	"	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	100	8 → 0	2 → 0	2 → 0	"	嘔吐		
12	34	♀	"	+++	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>5</sup>	6.25	>100	8 → 8	2 → 2	2 → 2	無効	(-)		
16	47	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	3 × 10 <sup>5</sup>	6.25	>100	6 → 0	2 → 2	2 → 0	有効	(-)		
17	46	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	6.25	>100	6 → 6	2 → 2	2 → 2	無効	(-)		
18	26	♀	"	+	-				6 → 4	2 → 0	0	有効	(-)	対象外(無菌)	
19	21	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	100	6 → 2	2 → 2	2 → 2	無効	(-)		
21	23	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	100	8 → 2	2 → 0	2 → 0	著効	(-)		
23	25	♀	"	+	<i>E. coli</i>		25.0	>100	8 → 2	2 → 0	2 → 0	"	(-)		
24	76	♀	"	+++	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>5</sup>			4 → 0	2 → 1	2 → 0	"	(-)		
27	28	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	>100	8 → 0	2 → 1	2 → 0	"	(-)		
29	56	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	50	6 → 0	2 → 1	2 → 0	"	(-)		
31	51	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	5 × 10 <sup>6</sup>	6.25	>100	8 → 5	2 → 2	2 → 2	無効	食欲不振		
32	52	♀	"	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	50	8 → 7	2 → 1	2 → 2	"	食欲不振		
33	24	♀	"	+++	<i>Morganella</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	>100	6 → 2	2 → 1	2 → 0	"	(-)		
34	29	♀	"	+	<i>E. coli</i>	3 × 10 <sup>6</sup>			6 → 4	2 → 0	2 → 0	著効	(-)	下痢	
35	44	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	4 × 10 <sup>5</sup>			8 → 2	2 → 1	2 → 0	著効	(-)		
46	31	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	>100	8 → 0	2 → 0	2 → 0	"	食欲不振		
47	33	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.2	100	8 → 1	2 → 1	2 → 0	"	"		
53	19	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	5 × 10 <sup>6</sup>	0.2	100	8 → 8	2 → 2	2 → 0	無効	(-)		
55	25	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	3 × 10 <sup>5</sup>	6.25	>100	6 → 0	2 → 0	2 → 0	著効	(-)		
56	20	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	2 × 10 <sup>5</sup>			6 → 4	2 → 2	2 → 0	無効	(-)		
57	33	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>			6 → 1	2 → 0	2 → 0	著効	(-)		
60	43	♀	"	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	1.56	100	6 → 0	2 → 2	2 → 0	"	食欲不振		

表5 症例構成の検討

		ST	TP	検定結果
性別	男	1	0	P=0.480
	女	23	26	
	計	24	26	
年齢別	~29才	15	11	$X_0^2=4.435$ 自由度=3 $0.25 > P > 0.10$
	30~39	2	6	
	40~49	6	5	
	50~	1	4	
	計	24	26	
初診時の 自覚症状	8点	11	15	$X_0^2=1.537$ 自由度=2 $0.50 > P > 0.25$
	6	10	10	
	4点以下	3	1	
	計	24	26	
分離菌	<i>E. coli</i>	22	21	P=0.426
	その他	2	5	
	計	24	26	
分離菌の TPのMIC に対する比較	>100 mcg/ml	12	8	$X_0^2=1.738$ 自由度=1 $0.25 > P > 0.10$
	≤100	6	12	
	計	18	20	

表6 自覚症状に対する効果

		ST	TP	検定結果	有効性
正常化率	正常化	12	10	$X_0^2=0.287$ 自由度=1 $0.10 > P > 0.05$	ST=50.0% TP=38.5%
	改善+不変	12	16		
	計	24	26		
改善率	正常化+改善	24	19	P=0.007*	ST=100.0% TP=73.1%
	不変	0	7		
	計	24	26		

(\*危険率1%で両群間に有意差あり)

表7 尿中細菌に対する効果

		ST	TP	検定結果	有効性
消失率	消失	24	20	P=0.014*	ST=100.0% TP=76.9%
	改善+不変	0	6		
	計	24	26		
改善率	改善+消失	24	22	P=0.065*	ST=100.0% TP=84.6%
	不変	0	4		
	計	24	26		

(\*危険率5%で両群間に有意差あり)

## IV) 臨床の効果判定

## (1) 尿所見に基づく効果判定

効果判定基準に基づいて比較を行なった結果、著効

表8 尿中白血球に対する効果

		ST	TP	検定結果	有効性
消失率	消失	15	9	$X_0^2=2.851$ 自由度=1 $0.10 > P > 0.05$	ST=62.5% TP=34.6%
	改善+不変	9	17		
	計	24	26		
改善率	改善+消失	24	18	P=0.003**	ST=100.0% TP=69.2%
	不変	0	8		
	計	24	26		

(\*\*危険率1%で両群間に有意差あり)

表9 尿所見に基づく効果判定

		ST	TP	検定結果	有効性
著効率	著効	24	16	P=0.001**	ST=100% TP=61.5%
	有効+無効	0	10		
	計	24	26		
有効率	著効+有効	24	20	P=0.014*	ST=100% TP=76.9%
	無効	0	6		
	計	24	26		

(\*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)

はSTが100%、TPが61.5%、有効率はSTが100%、TPが76.9%であった。著効率は危険率1%で、有効率は危険率5%で、両剤間に有意差が認められた(表9)。

## (2) 自覚症状および尿所見に基づく総合的效果判定

表2の効果判定基準にしたがって判定した。著効率はSTが100%、TPが61.5%で、有効率はSTが100%、TPが69.2%であった。著効率、有効率ともに危険率5%で両者間に有意差が認められ、STがTPよりも有効であった(表10)。

## V) TP高度耐性菌の臨床効果に与える影響についての検定

TPのMICについて、ST、TP投与両群の同質性が保証されているが、それでもなおTPのMICが100mcg/ml以上を示す細菌がST投与群で66.7%(12/18)、TP投与群で40.0%(8/20)となり、両群におけるこの構成比の違いが両剤の臨床効果の差に表われたのではないかと考え、100mcg/ml以上のMICを示す細菌の多少による両剤間の有効性の違いを検討した。すなわち、TPのMICにつき100mcg/ml以上と以下の2群に層別して、各薬剤でこの2群間に有効性の差があるか否かを検定した。検定は分割表の独立性につき $\chi^2$ 検定法またはFISHERによる直接確率計算法を用いて行ない危険率10%で判

定した。危険率 10% は、例数が少ないことと差があることのほうがより自然であると考えたため、通常の 5%

表10 総合的効果判定

		ST	TP	検定結果	有効性
著効率	著効	24	16	P=0.001*	ST=100.0% TP=61.5%
	有効+無効	0	10		
	計	24	26		
有効率	著効+有効	24	18	P=0.03*	ST=100.0% TP=69.2%
	無効	0	8		
	計	24	26		

(\*危険率5%で両群間に有意差あり)

表11 自覚症状に対する効果(TPのMIC別)

			>100	≤100	検定結果
正常化率	ST	正常化	7	3	$X_0^2=0.113$ 自由度=1 $0.75 < P < 0.50$
		改善+不変	5	3	
		計	12	6	
TP	正常化	3	5	$X_0^2=0.035$ 自由度=1 $0.95 < P < 0.90$	
	不変	5	7		
	計	8	12		
改善率	ST	改善+正常化	12	6	P=1.000
		不変	0	0	
		計	12	6	
TP	改善+正常化	5	9	$X_0^2=0.357$ 自由度=1 $0.75 < P < 0.50$	
	不変	3	3		
	計	8	12		

表12 尿中細菌に対する効果(TPのMIC別)

			>100	≤100	検定結果
消失率	ST	消失	12	6	P=1.000
		改善+不変	0	0	
		計	12	6	
TP	消失	6	9	P=0.653	
	改善+不変	2	3		
	計	8	12		
改善率	ST	改善+消失	12	6	P=1.000
		不変	0	0	
		計	12	6	
TP	改善+消失	6	9	P=0.653	
	不変	2	3		
	計	8	12		

より大きくして採つた。検定の結果(表 11~15), 両剤ともいずれの項目についても両群間に有効性の差が認められなかった。したがって, ST と TPの薬剤効果の比較において TP の MIC(>100 mcg/ml, ≤100 mcg/ml) を考慮することなく, 全症例を用いて検討した上述の成績が妥当と推論された。

#### VI) 副作用

副作用は, 表 3, 4 にあげたとおり, ST, TP ともに食欲不振を主とする胃腸障害がみられ, ST に若干発生率の高い傾向がみられたが, 両群とも服用を中止するほどの重篤なものとはなかつた。

#### 考 案

最近では, 尿路感染症に対する抗菌剤の治療効果

表13 尿中白血球に対する効果(TPのMIC別)

			>100	≤100	検定結果
消失率	ST	消失	7	4	P=0.573
		改善+不変	5	2	
		計	12	6	
TP	消失	3	4	P=0.749	
	改善+不変	5	8		
	計	8	12		
改善率	ST	改善+消失	12	6	P=1.000
		不変	0	0	
		計	12	6	
TP	改善+消失	5	9	P=0.455	
	不変	3	3		
	計	8	12		

表14 尿所見に基づく効果判定(TPのMIC別)

			>100	≤100	検定結果
著効率	ST	著効	12	6	P=1.000
		有効+無効	0	0	
		計	12	6	
TP	著効	5	7	P=0.612	
	有効+無効	3	5		
	計	8	12		
有効率	ST	著効+有効	12	6	P=1.000
		無効	0	0	
		計	12	6	
TP	著効+有効	5	9	P=0.455	
	無効	3	3		
	計	8	12		

表15 総合的効果判定(TPのMIC別)

			>100	≥100	検定結果
著効率	ST	著効	12	6	P=1.000
		効	0	0	
		計	12	6	
有効率	TP	著効	5	8	P=0.749
		効	3	4	
		計	8	12	
著効率	SP	著効+有効	12	6	P=1.000
		無効	0	0	
		計	12	6	
有効率	TP	著効+有効	5	8	P=0.749
		無効	3	4	
		計	8	12	

の判定も2重盲検法によつてなされるようになった<sup>6,8-11,14-17</sup>。その対象となつている疾患は、急性単純性膀胱炎が多い<sup>8,13-17</sup>。これは急性膀胱炎がありふれた疾患であり、病像や経過が比較的画一的で、その要因が比較的単純なためと考えられる。われわれはさらに両群間の構成の均一性を昂める必要があると考えて年齢、性別を限定した。また、対象症例の選択についてもさらに厳密にする必要があり、この点については今後検討していく予定である。

成績の判定時期や方法についても種々様々であるが、方法については高安らの試案<sup>6</sup>が比較的広く行なわれているようである。

判定時期は大越<sup>7</sup>、高安ら<sup>9</sup>、西浦ら<sup>14,15</sup>、西村ら<sup>16</sup>が報告している3日間服用4日目に判定する短期間投与による効果判定法が現在のところもつとも妥当と考えられる。これは薬剤が充分現われ、しかも自然治癒による見掛け上の有効例をできるだけ少なくできるからである。しかもこの方法では西村ら<sup>6</sup>、西浦ら<sup>12,13</sup>によつて自然治癒率が21.5% (95%信頼区間: 13.5~33.2%)、25%であると報告され、薬剤投与時の著効率が有意差をもつてこれを上廻らなければならないという、いちおうの基準が出されているためである。

この短期間投与法は、西村ら<sup>6</sup>も述べているとおり、あくまでも抗菌剤治療効果判定のための便法であつて、疾患の完全治癒を目的としたものではない。したがつて、この方法で高い治療効果が出たとしても、この短期間に炎症が治癒し以後の治療を要しないというものではない。その後も適合投薬を行なう必要のあることは論を俟

たないであろう。

急性膀胱炎に対する抗菌剤の治療成績はきわめて良効で、2重盲検法で比較しても薬剤による差が見出されていないが、これは使用した薬剤がいずれも新しいもので、高度耐性菌が存しないためと考えられる。TPは使用され始めてから既に久しく、われわれの成績でみられるように高度耐性菌がきわめて多く存在し、これがTPとSTの治療効果の成績に差を生じさせたものと考えられる。

### 結 語

新経口抗菌剤であるST合剤の尿路感染症に対する治療効果を知る目的で、成人女子急性単純性膀胱炎を対象としてThiopenicolをactive placeboとして2重盲検法により比較検討した。

この結果、ST投与群での著効率は100%、TP投与群のそれは61.5%でこの差は推計学的に有意であつた。

この差は、分離菌のうち分離頻度の高かつた*E. coli*に対する2剤のMICがSTでは25 mcg/ml以下に分布したのに対し、TPでは50 mcg/ml以上に分布していたように、細菌に対する感受性の差に基づくものと考えた。

稿を終えるにあたり、本研究に際しcontrollerとして薬剤の割付、key codeの保管、開票の立合い、症例の集計ならびに分析が公正に行なわれたことの確認につき御協力いただいた大阪大学 山村雄一教授に深謝の意を表します。

### 文 献

- 1) EINGOLD, D. S.: Antibacterial chemotherapeutic agent. *New Engl. J. Med.* 269: 900, 1963
- 2) HITCHINGS, G. H.: Antagonists of nucleic acid derivatives. *J. Biol. Chem.* 183: 1, 1950
- 3) ROTH, B., FALCO, E. A., HITCHINGS, G. H. & BUSHBY, S. R. M.: 5-Benzyl-2, 4-diaminopyrimidines as antibacterial agents. Synthesis and antibacterial activity *in vitro*. *J. of Medicinal & Pharmaceutical Chemistry* 5: 1103, 1962
- 4) The synergy of trimethoprim and sulfamethoxazol. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45, 1969
- 5) 高安久雄, ほか: 化学療法剤の効果, 判定基準について。日泌尿会誌 57; 491~495, 1966
- 6) 西村洋司, ほか: 急性膀胱炎の化学療法—Cephalexinによる治療—。Chemotherapy 18; 446~450, 1970
- 7) 大越正秋, 藤村 伸: 抗生物質感受性測定の臨床的意義, 特に臨床効果判定の基準化。医人 14; 516~520, 1965
- 8) 宍戸仙太郎: SF 733 (Vistamycin) と Kanamycin との尿路感染症に対する臨床効果の比較——二重

- 盲検法による検討——。泌尿紀要 18 ; 160~172, 1972
- 9) 永田正夫, ほか: 急性膀胱炎の Cephalexin ならびに Cephaloglycin 治験。泌尿紀要 16 ; 175~184, 1970
- 10) 橋橋勝利, 百瀬俊郎: Rifampicin および Aminobenzylpenicillin の尿路感染症における二重盲検法による臨床効果の比較について。泌尿紀要 16 ; 781~786, 1970
- 11) 新島端夫, ほか: 尿路感染症における Vistamycin と Kanendomycin の臨床成績の比較。西日泌尿 33 ; 483~492, 1971
- 12) 西浦常雄, ほか: 尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果(その1)。治療 47 ; 1309~1316, 1965
- 13) 西浦常雄, ほか: 尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果(その2)。治療 47 ; 1495~1505, 1965
- 14) 西浦常雄, ほか: 急性膀胱炎の自然治癒率と薬剤効果の判定——Cephalexin に関連して——。泌尿紀要 16 ; 185~191, 1970
- 15) 西浦常雄, ほか: Double Blind 法による Rifampicin の検討。泌尿紀要 16 ; 619~623, 1970
- 16) 三浦栞也, ほか: Double Blind 法による半合成 Cephalosporin C 系経口薬および Ampicillin の急性膀胱炎に対する臨床成績。泌尿紀要 16 ; 242~247, 1970
- 17) 八竹 直, ほか: 女子急性膀胱炎に対する Cephalexin ならびに Cephaloglycin の Double Blind 法による臨床効果について。泌尿紀要 16 ; 709~717, 1970

## A DOUBLE BLIND ANALYSIS OF THERAPEUTIC EFFECT OF SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM ON ACUTE CYSTITIS IN ADULT FEMALES

TADAO KIRIYAMA and JISABURO SAKATOKU

Department of Urology, Yamaguchi University Medical School

TOSHIHIDE KOMIYA

Kokura Memorial Hospital

HIROSHI HIRONAKA

Yamaguchi Prefectural Central Hospital

Analysis of double blind trials was performed on 50 adult females with acute cystitis using ST combination and thiophenicol as an active placebo.

As a result, the markedly effective rate in ST given group (24 cases) was 100% and that in TP given group (26 cases) was 61.5%. As for a difference of efficacy between ST and TP, against *E. coli* which was dominating bacteria in clinical materials, MICs of ST were under 25 mcg/ml, while those of TP were over 50 mcg/ml and most of them were over 100 mcg/ml. A side effect of ST and TP was mainly anorexia, though there was not so severe case as to abolish drug administration.