

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

—Lividomycin と Streptomycin について—

〔Ⅱ〕臨床的研究

西村 洋司・高安 久雄

東京大学医学部泌尿器科 (主任: 高安教授)

河田 幸道

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

(昭和 48 年 5 月 11 日受付)

緒 言

尿路感染症に対する化学療法剤の臨床的評価を著者らは二重盲検法によつて行なつてきたが^{1,2,3)}、今回は lividomycin(LVM) を被験薬とし、streptomycin(SM) を対照薬として選び、両薬剤の臨床効果について比較検討を行なつた。

SM についてはすでに周知の薬剤であるが、LVM は最近開発された SM と同系の aminoglycoside 系薬剤であり、右図のような化学構造式をもつものである。

実験方法

(1) 投薬対象

東京大学泌尿器科尿路感染症研究会に属する以下の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

責任者(敬称略)

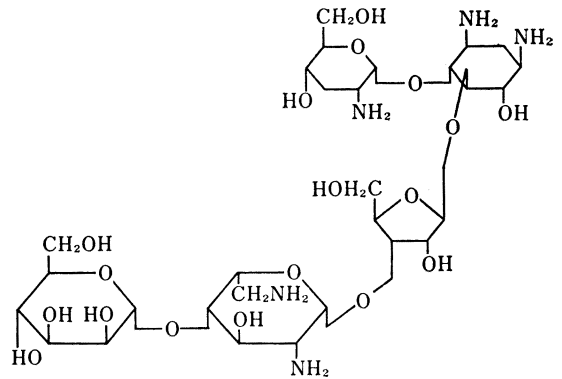
東大病院泌尿器科
東大分院泌尿器科
虎の門共済病院泌尿器科
自衛隊中央病院泌尿器科
関東労災病院泌尿器科
国立がんセンター泌尿器科
都職青山病院泌尿器科
東芝中央病院泌尿器科
三楽病院泌尿器科
武蔵野日赤病院泌尿器科
都立府中病院泌尿器科
都立豊島病院泌尿器科
東京共済病院泌尿器科
社保埼玉中央病院泌尿器科
青梅市立総合病院泌尿器科
三井記念病院泌尿器科

河辺 香月
和久 正良
斉藤 豊一
伊藤 一元
松村 敏之
松本 恵一
弓削 順二
樋口 照男
米瀬 泰行
浅野美智雄
星野 嘉伸
田原 達雄
斉藤 功
河田 幸道
足立 卓三
西村 洋司

(2) 薬剤の割付けと投薬方法

両薬剤はともに全く同一形状の容器に入れ、それぞれ 1 vial につき 1g とした。

投与量は 1g を 4ml の水溶液とし、1日1回筋肉注



射で行ない、3日間連続投与とし、総量は 3g である。

Controller を定め、controller は型のように 1 症例分の薬剤を包装したものを無作為割付し、その key cord を実験終了まで封印保存した。両薬剤についてそれぞれ 100 症例分、合計 200 症例分を作製した。

投与方法は患者の来院順に、割付けされた 1 症例分の薬剤をそれに記した投与番号順にしたがい投与し、治療実験中は併用薬の使用は禁止した。

(3) 調査方法

調査方法はあらかじめ作製しておいた調査表に基づき、また、必須の調査項目は自覚症状については頻尿、排尿痛、残尿感、排尿不快感の 4 項目とし、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、また膿尿の検査法とその成績の記載方法はすでに発表した方法にしたがつた⁴⁾。細菌尿については尿の培養を行ない、生菌数計算と細菌の同定を行なうとともにその分離菌の薬剤感受性検査を行なつた。

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 日間は休業とした)。なお、4 日目の check で薬剤の臨床効果が全くみとめられない症例は

Table 1 Evaluation of chemotherapy in urinary infection, standard for judging effect on subjective symptoms

Judgement	Marks	Remarks
Recovered	0	1) Items studied for judgement of effect on subjective symptoms are pollakiuria, pain on urination, sensation of residual urine and posturination discomfort.
Improved	<0.49	2) Marks of 2 should be given to those items suggested by a patient upon initial examination.
Unchanged	0.5-1	3) Marks of 2 should be given to those items where no change was found after administration of the test drugs, mark of 1 to those items where a remarkable improvement was found, and mark of 0 to those items where recovery was found.
		Effect on subjective symptoms = $\frac{\text{Total marks following administration}}{\text{Total marks upon initial examination}}$

Table 2 Evaluation of chemotherapy in urinary infection, standard for judging effect on urinary findings

Judgement	No. of leukocytes in pyuria	No. of bacteria in bacteriuria
Recovered	0 - 2 / p.h.f.	Negative culture
Improved	3 - 9 / p.h.f.	<10 ² /ml
Unchanged	>10 / p.h.f.	>10 ² /ml

Table 3 Evaluation of chemotherapy in urinary infection, standard for judging clinical effect

Judgement	Pyuria	Bacteriuria	
Effective	‡	‡	‡ : Recovered + : Improved - : Unchanged
	‡	+	
	+	‡	
Slightly effective	+	+	
	‡	-	
	-	‡	
Effectless	-	+	
	+	-	
	-	-	

無効例と判定し、あらかじめ初診時に行なつた分離菌の薬剤感受性検査の成績と適合する薬剤を投与した。

また、投薬開始に先立ってその一部を使用して皮内反応を行ない、したがってその反応陽性例はもちろんであるが、投薬中にも強い副作用がみとめられた症例は直ちに投与を中止し、これらの症例は脱落例とし、分析対象

に入れなかつた。

Controller は治験終了後の調査表を保管し、また、調査成績の集積と割付け表の開封に立ち合うとともに、各症例の臨床効果の評価とそれらの統計処理が厳正であつたことを確認した。なお、controller は東京大学 高安久雄である。

調査成績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、FISHER の直接確率計算法により、危険率 5% でもつて両群間の有意差を判定した。

(4) 臨床効果の判定基準

Table 1, 2, 3 に掲げるように、従来から急性単純性膀胱炎に用いている判定基準にしたがつた。

実験成績

回収した調査表は LVM 群について 72 例、SM 群について 78 例であり、分析対象例となつたも

のは、LVM 群で 67 例、SM 群で 64 例、合計 131 例である。

分析対象例、drop out 症例、未使用サンプルについての両群の構成は Table 4 のとおりであり、両群間に偏りはみとめられない。但し、drop out の症例の内訳表において、急性単純性膀胱炎としてあらかじめ定めた

基準とは、この疾患として特有な自覚症状があり、尿所見に尿中白血球数が $10 \times /400 \times$ 視野以上みとめられ⁹⁾、尿中細菌数が $10^5 \times /\text{ml}$ 以上みとめられ、いづれも少な

くとも治療過程を遅延させるような合併症がないことである。また、副作用による drop out 症例にやや偏りの傾向がみうけられるようであるが、薬剤が異なり臨床上止むをえないものがある。

Table 4 Case composition (1)

Description	Test drug	
	LVM	SM
No. of cases analyzed	67	64
No. of cases dropped out *	5	14
No. of samples unanalyzed	28	22
Total	100	100

* Dropped-out cases

Description	LVM	SM
Cases not falling under the prearranged standard of simple acute cystitis	3	2
Patients failing to visit the hospital	2	5
Cases accompanying side-effects	0	7

Table 5 Case composition (2)

Items studied	Test drug		Test result	
	LVM	SM		
Sex	Male	1	4	P=0.1687
	Female	66	60	
	Total	67	64	
Age	Not more than 29 yrs	27	21	$X_0^2=2.0155$ Degrees of freedom=4 $0.75 > p > 0.70$
	30-39	21	21	
	40-49	6	10	
	50-59	11	11	
	Above 60	2	1	
	Total	67	64	
Period from onset to initial exam.	Not more than 5 days	51	44	$X_0^2=4.2774$ Degrees of freedom=3 $0.30 > p > 0.20$
	6-10	12	9	
	11-15	3	7	
	Unknown	1	4	
	Total	67	64	
Subjective symptoms present upon initial exam.	4 items	43	44	$X_0^2=0.4602$ Degrees of freedom=3 $0.95 > p > 0.90$
	3 items	11	8	
	2 items	12	11	
	1 item	1	1	
	Total	67	64	
Bacteria isolated	<i>E. coli</i>	54	44	$X_0^2=1.3271$ Degree of freedom=1 $0.2 > p > 0.1$
	Others	14	22	
	Total	68	66	

(1) 症例構成

Table 5 は分析対象症例 131 例について、性、年齢、発病から初診に至る日数、初診時自覚症状および分離菌菌種について両群における構成を示したものである。

概して、性別では女性が多く、年齢構成は 20~30 歳代が多く、発病から来院までの日数は 5 日未満が多い。初診時自覚症状は 4 項目すべてについて訴えがみられた症例が多く、分離菌菌種は当然のことであるが、*E. coli* が多い(したがって、*E. coli* 以外は少なく、分析に際してはその他として一括した)。

以上の各項目について両群の均一性に関して χ^2 検定 (YATES の修正) または、FISHER の直接確率計算を行なった結果、いづれの項目についても両群間に有意差はなく、両群への症例の割付けは充分均一になされたと考えられる。

なお、膿尿と細菌尿の重症度について両群の均一性に関する検定を行なわなかつたが、これらの項目については前述のように一定の基準を設け、それにしたがって症例を選んだことにより重症度はほぼ均一であろうと考えた。また、抗生剤を対象として治療実験を行なう場合、症例の構成上両群に偏りをもつとも生じ易いものに、症例分離の細菌の抗生剤に対する MIC がある。しかし、これはこの種の実験では止むを得ないことと考えて、本文ではこの項を除外して分析を行ない、別項においてあらためて MIC 別による尿所

Table 6 Bacteria isolated from patients

	LVM	SM
<i>E. coli</i>	54	44
<i>Staphylococcus epider.</i>	4	6
<i>Proteus</i>	4	3
<i>Klebsiella pneum.</i>	1	2
<i>Pseudomonas aerug.</i>	0	2
<i>Citrobacter</i>	0	1
<i>Corynebacterium</i>	0	1
Gram-negative rods	1	2
unknown	2	1
<hr/>		
<i>E. coli</i> + <i>Staphyloc. epider.</i>	0	1
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella pneum.</i>	1	0
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus</i>	0	1
<hr/>		
Total	68	66

見の推移と臨床効果について検討を行なった。

(2) 症例からの分離菌とその MIC 分布

症例からの分離菌は LVM 群 (67 例) について 68 株, SM 群 (64 例) について 66 株を分離した (Table 6)。このうち混合感染の症例は LVM 群で 1 例, SM 群で 2 例である。

分離菌菌種は両群ともに *E. coli* の頻度が高く, LVM 群で 55 株 (80.9%), SM 群で 46 株 (69.7%) であった。

初診時分離菌 84 株 (83 例) について, LVM と SM に対する感受性分布を平板希釈法によつて測定した (分析対象外の症例からの分離菌である 9 株を含む)。

Fig. 1, 2 は分離頻度の高かつた *E. coli* 71 株について (分析対象外症例 7 例のものも含む), LVM と SM の MIC 分布をみたものである。

LVM の MIC 分布は >100 mcg/ml の MIC である 1 株を除いて 12.5 mcg/ml から 50 mcg/ml に分布し, その peak は 25 mcg/ml である。SM のそれは 1.6 mcg/ml から >100 mcg/ml まで広く分布し, 12.5 mcg/ml に peak があるいわゆる感性群と, >100 mcg/ml の MIC をもつ耐性群 (42.3%) の 2 峰性分布である。したがつて, LVM の分布範囲は SM のそれと比較して狭く, 同様に Fig. 2 は両者の MIC の相関をみたものであるが, SM の縦軸の広がりが大きく, 両者間に完全な交叉耐性はみとめられない。これは, LVM が化学構造上 SM と異なり, ある種の耐性菌には安定であるといわれており, したがつて, 前述の MIC 分布に関する成績もこれと合致するものであり, LVM の臨床的有利性を示

Fig. 1. MIC of Bacteria Isolated from Patients (71 strains of *E. coli*)*

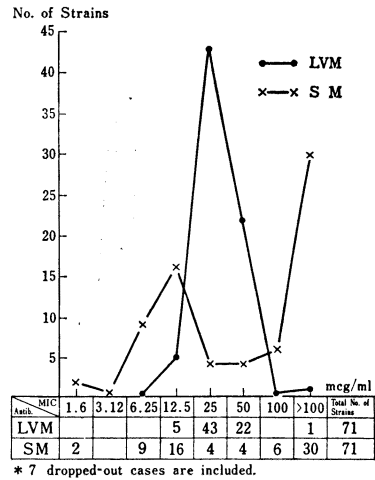
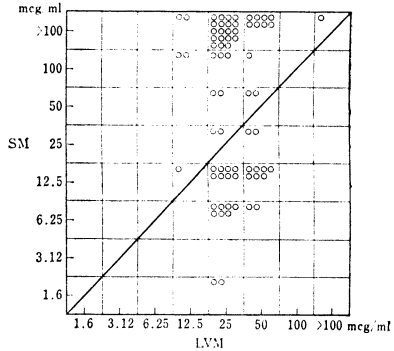


Fig. 2. MIC of *E. coli* Isolated from Patients (71 strains)



唆するものである。

(3) 投薬による自覚症状の推移 (4 日目判定)

全症例の 131 例についてこの項での分析対象症例は, 初診時と 4 日目に自覚症状に関する問診記録のある症例であり, LVM 群は 66 例, SM 群は 64 例である (分析対象から外した LVM 群の 1 例は 4 日目の問診記録がないものである)。また, 自覚症状について 4 項目が揃って記録のある症例は LVM 群で 43 例, SM 群で 44 例であり, これらを別にとり出して同様な分析を行なった。

これら分析対象症例についての自覚症状の推移の判定は Table 1 に掲げた判定基準によつて行ない, 4 日目における正常化率と改善率をもとめた (Table 7)。

LVM 群の正常化は 52 例, 改善 9 例, 不変 5 例であり, 正常化率は 78.8%, 改善率は 92.4% である。SM 群の正常化は 47 例, 改善 6 例, 不変 11 例であり, 正

Table 7 Changes in subjective symptoms due to administration of test drug (judged on 4th day)

Description		Changes	LVM	SM	Test result	Remarks
Cases having all the items upon initial exam.	Rate of improvement	Improved + Recovered	40	37	P=0.16624	LVM : 93.0% SM : 84.1%
		Unchanged	3	7		
		Total	43	44		
	Rate of recovery	Recovered	33	31	$X_0^2=0.1781$	LVM : 76.7% SM : 70.5%
Improved + Unchanged	10	13	Degree of freedom = 1			
Total	43	44	$0.75 > p > 0.50$			
All cases	Rate of improvement	Improved + Recovered	61	53	$X_0^2=1.9620$	LVM : 92.4% SM : 82.8%
		Unchanged	5	11		
		Total	66 *	64		
	Rate of recovery	Recovered	52	47	$X_0^2=0.2599$	LVM : 78.8% SM : 73.4%
Improved + Unchanged	14	17	Degree of freedom = 1			
Total	66 *	64	$0.70 > p > 0.50$			

* A case with a record taken only on the 8th day is excluded.

Table 8 Changes in urinary findings due to administration of test agents (judged on 4th day)

Description		Changes	LVM	SM	Test result	Remarks
Pyuria	Rate of improvement	Improved + Recovered	48	45	$X_0^2=0.5963$	LVM : 88.9% SM : 81.8%
		Unchanged	6	10		
		Total	54	55		
	Rate of recovery	Recovered	28	34	$X_0^2=0.7345$	LVM : 51.9% SM : 61.8%
Improved + Unchanged	26	21	Degree of freedom = 1			
Total	54	55	$0.50 > p > 0.30$			
Bacteriuria	Rate of improvement	Improved + Recovered	48	47	$X_0^2=0.0623$	LVM : 88.9% SM : 85.5%
		Unchanged	6	8		
		Total	54	55		
	Rate of recovery	Recovered	47	45	$X_0^2=0.2370$	LVM : 87.0% SM : 81.8%
Improved + Unchanged	7	10	Degree of freedom = 1			
Total	54	55	$0.70 > p > 0.50$			

常化率は 73.4%，改善率は 82.8% である。

概して、改善率、正常化率ともに、LVM 群のほうが高い傾向がうかがえたが、統計的には両者に関して危険率 5% で両群間に有意差はみとめられない。また、初診時の自覚症状で 4 項目がともに揃った症例についても全症例の場合と全く同様な傾向をみとめた。

(4) 投薬による尿所見の推移 (4 日目判定)

この項での分析対象症例は初診時と 4 日目に尿所見に関する記録のある症例であり、全症例の 131 例のうち、LVM 群が 54 例、SM 群が 55 例である。分析対象から外した症例は 4 日目の尿所見の記録を欠くものであり、LVM 群が 13 例、SM 群が 9 例であり対象外症例について有効率 (8 日目) で check した結果 (LVM 群: 84.6%，SM 群: 88.9%)、統計的に両群間に偏りはないものと考えられた。

これらの分析対象例について Table 2 の判定基準によつて膿尿と細菌尿の推移を判定し、それぞれの正常化率と改善率をもとめた (Table 8)。

LVM 群の膿尿の正常化は 28 例、改善 20 例、不変 6 例であり、正常化率は 51.9%，改善率は 88.9% である。また、細菌尿の正常化は 47 例、改善 1 例、不変 6 例であり、正常化率は 87.0%，改善率は 88.9% である。

SM 群の膿尿の正常化は 34 例、改善 11 例、不変 10 例であり、正常化率は 61.8%，改善率は 88.9% である。また、細菌尿の正常化は 45 例、改善 2 例、不変 8 例であり、正常化率は 81.8%，改善率は 85.5% である。

概して、正常化率について膿尿と細菌尿を比較すると膿尿の正常化が劣る傾向がみられた。これは投薬期間または観察期間が短いために、投薬で細菌尿の消失はいちおう得られるが、炎症性変化のほうは未だ完全に正常化するまでに至らないことを示唆するものと考えられる。

Table 9 Clinical effect (judged on 4th day)

Description	LVM	SM	Remarks
Effective	44	43	Effectiveness LVM: 81.5% SM: 78.2%
Slightly effective	5	4	
Effectless	5	8	
Total	54	55	
Comparison of effectiveness			
Description	LVM	SM	Test result
Effective	44	43	$X^2 = 0.0363$ Degree of freedom = 1 $0.90 > p > 0.80$
Slightly effective + Effectless	10	12	
Total	54	55	

また、膿尿の正常化を除いて、膿尿および細菌尿に関してその改善率、正常化率ともに LVM 群のほうが高い傾向がうかがわれた。しかし、統計的には両者について両群間に有意差はみとめられない。

(5) 臨床効果 (4 日目判定) (Table 9)

急性単純性膀胱炎に対する抗菌性薬剤の臨床効果の判定には、自覚症状の推移は客観的に捉えることが困難であり、必ずしも尿所見の推移とは相関しないので、著者らは自覚症状の推移を除外した Table 3 に掲げるような膿尿と細菌尿の推移に基づいて、その組合せによる臨床効果判定基準を用いた。

分析対象症例は前項で尿所見の推移の分析に用いた症例である。

臨床効果は、LVM 群の 54 例について有効 44 例、やや有効 5 例、無効 5 例であり、有効率は 81.5% である。SM 群の 55 例については、有効 43 例、やや有効 4 例、無効 8 例であり、有効率は 78.2% である。

概して、SM 群よりも LVM 群のほうが臨床的に有利な傾向がみとめられたが、統計的には危険率 5% で有効率に関して両群間に有意差はみとめられない。

(6) 投薬終了後の経過による自覚症状と尿所見の推移 (4 日目判定と 8 日目判定) (Table 10)

休業後 8 日目までの推移について以下のような判定を行なった。

a 群: 4 日目と 8 日目の判定がともに正常化、あるいは 8 日目判定が 4 日目と比較して推移に改善がみとめられる症例群。

b 群: 4 日目と 8 日目の判定がともに不変、あるいは 8 日目判定が 4 日目と比較して推移に増悪がみとめられる症例群。

したがって、a 群の症例は完全治癒例を含めて、3 日間の投薬によつて疾患の治癒過程が進行しあるいは促進

された症例であり、いつぼう b 群の症例は不完全治癒例と、治癒過程が遅れるかあるいは再燃の傾向がみられる症例である。

このような考えから、両薬剤群について改善率 $(= \frac{a \text{ 群の症例数}}{\text{全症例数}} \times 100)$ と増悪率 $(= \frac{\text{増悪例数}}{\text{全症例数}} \times 100)$ を求めて、両薬剤群の比較検討を行なった。

1. 自覚症状

分析対象の症例は初診時、4 日目、8 日目に自覚症状に関する問診記録のある症例であり、

Table 10 Changes in subjective symptoms and urinary findings after administration (judged on 4th and 8th day)

Description		Changes	LVM	SM	Test result	Remarks
Subjective symptoms	Rate of improvement	Improved+ Recovered Unchanged+ Exacerbated Total	28 3 31	27 4 31	P=0.5000	LVM : 90.3% SM : 87.1%
	Rate of exacerbation	Exacerbated Improved+ Recovered +Exacerbated Total	1 30 31	2 29 31	P=0.5125	LVM : 3.2% SM : 6.5%
Pyuria	Rate of improvement	Improved+ Recovered Unchanged+ Exacerbated Total	16 3 19	22 3 25	P=0.5254	LVM : 84.2% SM : 88.0%
	Rate of exacerbation	Exacerbated Improved+ Recovered +Exacerbated Total	0 19 19	1 24 25	P=0.5681	LVM : 0% SM : 4.0%
Bacteriuria	Rate of improvement	Improved+ Recovered Unchanged+ Exacerbated Total	17 2 19	21 4 25	P=0.4744	LVM : 89.5% SM : 84.0%
	Rate of exacerbation	Exacerbated Improved+ Recovered +Exacerbated Total	2 17 19	3 22 25	P=0.6324	LVM : 10.5% SM : 12.0%

両薬剤群ともに 31 例である。このうち、a 群と判定された症例は LVM 群が 28 例、SM 群が 27 例であり、休業後の改善率は LVM 群が 90.3%、SM 群が 87.1% である。いつぼう、増悪例が LVM 群に 1 例、SM 群に 2 例をみとめ、休業後の増悪率は前者で 3.2%、後者で 6.5% である。

概して、休業後の改善率と増悪率に関して LVM 群のほうが臨床的有利性がうかがえた。しかし、統計的には両者に関して両薬剤群間に有意差はみとめない。

2. 膿尿

分析対象症例は、初診時、4 日目、8 日目に膿尿に関

する記録のあるものであり、LVM 群が 19 例、SM 群が 25 例である。このうち a 群の症例は LVM 群が 16 例、SM 群が 22 例であり、休業後の改善率は LVM 群が 84.2%、SM 群が 88.0% であり、膿尿の休業後の改善率に関して SM 群がややよいように思われたが、統計的には両薬剤群間に有意差はみとめられない。いつぼう、b 群の症例は両薬剤群ともにそれぞれ 3 例であるが、増悪例は SM 群の 1 例だけである。

3. 細菌尿

分析対象症例は膿尿のそれと同様であり、そのうち a 群の症例は LVM 群が 17 例、SM 群が 21 例であり、

休業後の改善率は前者が 89.5%，後者が 84.0% であり，統計的に両薬剤群間に有意差をみとめない。いつぼう，b 群の症例は LVM 群が 2 例 (10.5%)，SM 群が 4 例 (16.0%) であり，このうち増悪例は前者で 2 例 (10.5%)，後者で 3 例 (12.0%) である。

概して，休業後の改善率についてみると，膿尿に関しては SM 群が，細菌尿に関しては LVM 群が高い傾向がうかがわれ，いつぼう，増悪率については膿尿および細菌尿ともに SM 群のほうが高く，したがって LVM 群のほうがやや臨床的有利性が高いと思われるが，統計的にはいずれについても両薬剤群間に有意差はみられない。

(7) 投薬終了後の経過による臨床効果の推移 (Table 11, 12)

対象症例は前項の尿所見について休業後の推移の分析に用いた症例であり，臨床効果の休業後の推移の内訳は Table 11 に示すとおりである。

a 群の症例は LVM 群が 17 例，SM 群が 21 例であ

り，休業後の改善率はそれぞれ 89.5% と 84.0% である。b 群の症例は LVM 群が 2 例，SM 群が 4 例であり，このうち再燃傾向がみとめられるものは LVM 群で 2 例 (10.5%)，SM 群で 3 例 (12.0%) である。

概して，休業後の改善率と再燃率に関して LVM 群のほうが臨床的にやや有利な傾向がうかがえたが，統計的には両薬剤群間に有意差はみとめられなかった。

(8) 副作用

副作用として考えられることは，LVM 群 72 例について 1 例 (1.3%)，SM 群 80 例について 20 例 (25.0%) がみとめられ，そのうち副作用のために投薬を中止したものは SM 群において 7 例がみとめられ，SM 群において副作用のみみられる頻度がひじょうに高い。

副作用の内訳は，口周のシビレ感 12 例，顔面のシビレ感 4 例，手先きのシビレ感 1 例，手足のシビレ感 1 例，下肢のシビレ感 1 例，全身のシビレ感 1 例，発疹 4 例，悪心 1 例，眩暈 1 例，嘔吐 1 例，動悸 1 例である。これらの副作用がみられた症例は LVM 群における悪

Table 11 Changes in clinical effect after administration
(from 4th to 8th day)

Changes in clinical effect		LVM	SM
a Group	Effective → Effective	15	19
	Slightly effective → Effective	1	1
	Effectless → Effective	0	1
	Effectless → Slightly effective	1	0
	Total	17	21
b Group	Effective → Effectless	1	1
	Effective → Slightly effective	0	1
	Slightly effective → Effectless	1	1
	Effectless → Effectless	0	1
	Total	2	4
Sum total		19	25

Table 12 Comparison of clinical effects after administration
(judged on 4th and 8th day)

	Changes after administration	LVM	SM	Test result	Remarks
Rate of improvement	Effective + Recovered	17	21	P=0.4744	LVM : 89.5% SM : 84.0%
	Unchanged + Exacerbated	2	4		
	Total	19	25		
Rate of relapse	Exacerbated	2	3	P=0.6324	LVM : 10.5% SM : 12.0%
	Improved + Recovered + Unchanged	17	22		
	Total	19	25		

心+発疹の1例を除いてすべて SM 群でみられたものであり、いわゆるシビレ感を訴えるものが多い。また、発疹がみられた4例では投与中に発現し、そのために投薬を中止した症例は1例であり、他のものはすべて投薬終了後にみとめられたものである。

考 按

(1) 投薬終了直後の臨床効果と休薬後のその推移

回収しえた調査表 150 例のうち、LVM 群 54 例と SM 群 55 例、合計 109 例を分析対象として臨床効果を比較検討した。有効率は LVM 群が 81.5%、SM 群が 78.2% であり、この成績は他の抗菌性薬剤による有効率と比較していずれ劣らぬ成績である。

また、両薬剤の有効率の比較では、症例分離菌の MIC 分布が両薬剤でかなりの開きがあり、耐性菌の分離頻度は 1:2 と SM 群に頻度が高いところから、LVM 群の有効率が SM 群よりすぐれているであろうと予測されたが、実際には統計的に有効率に関して両群間に有意差をみとめなかつた。このように、耐性菌の分離頻度にかんがりの差があつても尿路感染症の化学療法では両群の有効率に差がみとめられない場合が多い。

これは高濃度の尿中薬剤の効果による臨床効果の助長もあるが、感性菌による症例でも投薬期間が短いために、十分な治療効果が得られない結果、今回の実験成績の

ように両群の有効率に差が得られない可能性も考えられる。ちなみに後者の場合、両群で無効とやや有効と判定された症例（分離菌の MIC を測定された少数例であるが）について、LVM 群では 5 例中 4 例、SM 群では 7 例中 2 例にいわゆる感性菌がみとめられた。

したがつて、著者らはさらに投薬終了後に 4 日間の休薬期間をおいて再び同様な判定基準で臨床効果を判定し、4 日目と 8 日目の判定成績を比較検討した。すなわち、3 日間の投薬後に 4 日間の観察期間をおいて先の投薬で完全治癒が促進されるか、または、薬剤効果が充分でなく休薬中に再燃が起こるかかどうかについて検討を行なつた。このような検討は尿路感染症について薬剤効果を比較検討するについて有効な手段である。

対象症例は 8 日目判定まで行なわれた症例であり、LVM 群が 19 例、SM 群が 25 例であり、少数例であるが Table 11 に示すような臨床効果の推移がえられ、休薬後の改善率はそれぞれ 89.5% と 84.0% であり、再燃率はそれぞれ 10.5% と 12.0% であつた。したが

Table 13 Case composition (2')

Items studied		LVM	SM	Test result
MIC of isolated bacteria	≤ 100	26	14	P = 3.224 × 10 ⁻⁸
	> 100	1	12	
	Total	27	26	

Table 14 Changes of pyuria by MIC values (judged on 4th day)

	Test agents	Change	MIC		Test result	Remarks
			≤100	>100		
Rate of improvement	LVM	Improved + Recovered	23	0	P=0.1481	≤100 : 88.5% >100 : 0%
		Unchanged	3	1		
		Total	26	1		
	SM	Improved + Recovered	12	9	P=0.4217	≤100 : 85.7% >100 : 75.0%
Unchanged	2	3				
Total	14	12				
Rate of recovery	LVM	Recovered	15	0	P=0.4444	≤100 : 57.7% >100 : 0%
		Improved + Unchanged	11	1		
		Total	26	1		
	SM	Recovered	12	5	p=0.0254	≤100 : 85.7% >100 : 41.7%
Improved + Unchanged	2	7				
Total	14	12				

つて、投薬直後の臨床効果と考え合わせると、LVM 群のほうが臨床的有効性がやや高いといえる。

また、再燃例について、初診時分離菌の MIC は高い濃度のものが多いように思えたが、少数例であるので詳細な検討は差し控え、後日、他薬剤による臨床例も合わせて再燃と分離菌の MIC との関係について発表する予定である。

定である。

(2) 分離菌の MIC 別臨床成績

症例構成の検討で、薬剤効果の比較検討にもつとも大きい影響を与えると考えられる分離菌の MIC について両薬剤群の均一性に関する検討が必要と考えられるが、Fig. 1 に掲げたように分離菌の MIC 分布に両薬剤間

Table 15 Changes of bacteriuria by MIC values (judged on 4th day)

	Test agents	Changes	MIC (mcg/ml)		Test result	Remarks
			≤100	>100		
Rate of Improvement	LVM	Improved+Recovered	23	0	P=0.1481	≤100 : 88.5% >100 : 0%
		Unchanged	3	1		
		Total	26	1		
	SM	Improved+Recovered	13	9	P=0.2391	≤100 : 92.9% >100 : 75.0%
Unchanged	1	3				
Total	14	12				
Rate of recovery	LVM	Recovered	23	0	P=0.1481	≤100 : 88.5% >100 : 0%
		Improved+Unchanged	3	1		
		Total	26	1		
	SM	Recovered	13	8	P=0.1174	≤100 : 92.9% >100 : 66.7%
		Improved+Unchanged	1	4		
		Total	14	12		

Table 16 Clinical effect by MIC values (judged on 4th day)

	Test agents	Clinical effect	MIC (mcg/ml)		Test result	Remarks
			≤100	>100		
Effectiveness	LVM	Effective	22	0	P=0.1852	≤100 : 84.6% >100 : 0%
		Slightly effective +Effectless	4	1		
		Total	26	1		
	SM	Effective	12	7	P=0.1305	≤100 : 85.6% >100 : 58.3%
		Slightly effective +Effectless	2	5		
		Total	14	12		

Table 17 Comparison of changes of pyuria MIC values between two test agents (judged on 4th day)

	MIC (mcg/ml)	Changes	LVM	SM	Test result	Remarks
Rate of recovery	≤100	Recovered	15	12	P=0.0705	LVM : 57.7% SM : 85.7%
		Improved+Unchanged	11	2		
		Total	26	14		
	>100	Recovered	0	5	P=0.6154	LVM : 0% SM : 41.7%
		Improved+Unchanged	1	7		
		Total	1	12		

でかなりの差があるので、分離菌の MIC に関して両薬剤群の均一性を求めることは難しいことが予測される。Table 13 は、仮りに分離菌の薬剤感性の上限を 100 mcg/ml において、両薬剤群について分離菌の MIC が ≤ 100 mcg/ml と > 100 mcg/ml との 2 群に別け、分離菌の MIC に関して両薬剤群の均一性の検討を行なった成績である。

その結果、統計上両群間で有意差が得られ、したがって、SM 群において MIC が > 100 mcg/ml である耐性菌が多いと言え、薬剤効果の検討上かなりの影響があるものと考えられる。

このことから統計上、各薬剤群について分離菌の MIC によって 2 群に層別し薬剤効果を検討する必要がある。すなわち、各薬剤群について分離菌の MIC が > 100 mcg/ml と ≤ 100 mcg/ml との 2 群間の比較が必要となる。

その結果は、Table 14, 15, 16 に示すように、当然のことであるが、いずれの項目でも ≤ 100 mcg/ml の群において臨床の有効性が高い傾向がみられる（ここで分析項目を膿尿と細菌尿に限定したのは臨床効果の判定に直接関係があるからである）。とくに SM 群の膿尿の推移は統計上危険率 1% 以下で 2 群間の正常化率に関して有意差がみとめられ、 ≤ 100 mcg/ml 群の正常化が > 100 mcg/ml 群より有意に大きいことが言える。

したがって、統計上さらに、膿尿の正常化率について、両薬剤群を分離菌の MIC が ≤ 100 mcg/ml か > 100 mcg/ml によつて 2 群に層別して、それぞれ薬剤効果を比較検討する必要がある。その結果は Table 17 のように、MIC ≤ 100 mcg/ml 群の正常化率は LVM 群で 57.7%、SM 群で 85.7% であり、SM 群で臨床の有効性は高いような結果が得られたが、統計的には危険率 5% 以下で両薬剤群間に有意差は得られなかつた。

結論として、両薬剤の効果の比較検討に上記のように MIC によつて層別を行なわないで全症例を用いて行なったことについて、今回の実験に限り、統計上妥当性がいちおう得られたと言える。

ちなみに MIC 別臨床成績についてみると、有効率は ≤ 100 mcg/ml 群では LVM 群が 84.6%、SM 群が 85.7% であり、 > 100 mcg/ml 群ではそれぞれ 0% と 58.3% であり、統計的には両薬剤群間に有意差は得られなかつた。

しかし、分離菌の MIC 分布はその薬剤の臨床効果を

大きく左右するものであり、このことは抗菌性薬剤として本質的なものである。

したがって、薬剤の吸収あるいは排泄の面から臨床効果を比較するような場合には、分離菌の MIC 分布について両薬剤群の均一性を求めることは当然であるが、一般に抗菌性薬剤の臨床効果を比較検討する場合にはそのような必要はないと言える。むしろ、このような場合には共通の検査法によつて得た資料で共通の効果判定基準に基づいて判定し、得られた成績について比較検討することが重要である。

結 語

急性単純性膀胱炎を対象として 2 重盲検法にしたがつて、LVM と SM による治療実験を行ない、その臨床成績について比較検討を行なった。

対象症例は 131 例であり、そのうち両薬剤の臨床効果判定に用いた症例は LVM 群が 54 例、SM 群が 55 例であり、合計 109 例である。

有効率は LVM 群が 81.5%、SM 群が 78.2% であり、LVM 群に臨床の有効性がやや勝ると考えられるが、統計的には両群間に有意差はみとめられなかつた。したがって、両者はほぼ同等の臨床の有効性を有するものと言える。

しかし、3 日間の投薬後に 4 日間の休薬期間において、休薬後の改善率と再燃率をみたところ、対象例 44 例のうち LVM 群 (19 例) について改善率は 89.5%、再燃率は 0.5% であり、いつぼう、SM 群については改善率は 84.0%、再燃率は 12.5% であり、投薬直後における臨床効果と考え合わせて LVM 群において臨床の有効性がやや高いように考えられる。

副作用は調査表 152 例のうち、LVM 群 (72 例) について僅か 1 例、SM 群 (80 例) について 20 例がみとめられ、SM 群において副作用をみる症例が多いが、その主なものはシビレ感であり、次いで発疹であつた。

文 献

- 1) 西村洋司, 他: Chemotherapy 18: 446~450, 1970
- 2) 西村洋司: Chemotherapy 20: 287~290, 1972
- 3) 高安久雄, 西村洋司: Chemotherapy 21: 23~32, 1972
- 4) 河田幸道, 他: 日泌尿会誌 61: 633, 1970
- 5) 田原達雄, 他: 第 20 回日本化学療法学会総会, 大阪, 1972

COMPARATIVE DOUBLE BLIND TRIAL OF LIVIDOMYCIN
AND STREPTOMYCIN IN TREATMENT OF
SIMPLE ACUTE CYSTITIS

YOJI NISHIMURA and HISAO TAKAYASU

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Insurance

Comparative double blind trial of lividomycin and streptomycin was conducted with 131 patients with simple acute cystitis.

Each patient received 1 g of either lividomycin or streptomycin for 3 days. The obtained results were as follows :

1. The efficacy rate was 81.5% with lividomycin and 78.2% with streptomycin.
2. Relapse was observed in 10.5% of 19 cases with lividomycin and in 12.5% of 25 cases with streptomycin.
3. Side effects were observed in 1 of 72 cases with lividomycin and in 20 of 80 cases with streptomycin and were mostly neurogenic (for example perioral paresthesia).