

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 ——Cefatrizine と Cephalexin について——

I 急性単純性膀胱炎

西村洋司・岸 洋一・高安久雄

東京大学医学部泌尿器科教室

(主任：高安教授)

尿路感染症に対する Cefatrizine(以下, CFT と略す)の治療効果と, その副作用を客観的に評価する目的で対照薬に Cephalexin (以下, CEX と略す) をおいて二重盲検法により両剤の比較検討をした。

CEX は, すでに周知の薬剤であり本症の治療に広く使用されていて, その治療効果について一定の評価が与えられていること, またその化学構造と抗菌スペクトルも試験薬と類似していることが CEX を対照薬として選んだ理由である。

今回の研究では, 対象疾患を急性単純性膀胱炎とした。本症は尿路感染症のなかでも病像が比較的画一であり, 薬剤効果が直截に反映されるところから, 新しい試験薬の治療効果を判定するうえで最適と考えられ, また本症に対する治療成績から複雑性尿路感染症治療研究への手掛りが得られると考えられる。

研究 方 法

1. 対 象

対象症例は以下の参加機関の外来患者である。なお, 参加機関のうち東京大学医学部では細菌学的研究だけを行なった。

参加機関(泌尿器科)	担 当 医
東京大学医学部	高安久雄, 岸 洋一
埼玉中央病院	宮村隆三
都立豊島病院	田原達雄
都立大塚病院	細井康男
東京共済病院	斉藤 功
青梅市立総合病院	足立卓三
虎の門共済病院	斉藤豊一
三楽病院	河辺香月
都職青山病院	弓削順二
三井記念病院	西村洋司
Controllor	

東京大学医学部保健学科 田中恒男
(順不同, 敬称略)

患者条件としては, まず副作用の発現に関するあらゆる状態を考え, また一方では対象の条件ができるかぎり

画一となるように配慮した。

(患者条件)

- 1) 16 歳以上, 60 歳以下の女子(妊婦は除く)患者である
- 2) 本治療開始前の経過が不明な患者および来院前に抗菌性物質を服用している患者は除外する
- 3) 薬剤アレルギーまたはその既往のある患者は除外する
- 4) 肝障害, 高度の腎障害またはその既往のある患者は除外する

2. 薬 剤

試験薬である CFT は 1 カプセル中 125mg (力価) または 250mg (力価) を含有し, 対照薬の CEX は 1 カプセル中 250mg (力価) を含有した。両剤のカプセルの大きさ, 外観, 包装等は全く識別できないように作製した。

3. 投与 方 法

1 日投与量は CFT では, 0.5g (以下, 投与群を A 群とする) または 1g (以下, 投与群を B 群とする) とし, CEX では 1g (以下, 投与群を C 群とする) とし, それぞれ両剤とも 1 回 1 カプセル 1 日 4 回服用とした。投与期間は 3 日間とし, 担当医により効果がみとめられたと判定された場合は, 引き続いて 7 日間の休薬期間をおき再発の有無について検討した。

なお, 重篤な副作用をみとめた場合は直ちに投与を中止する。また, 病状の不変ないし増悪をみとめたときは他剤に変更し, 休薬期間中も担当医が再発ありとみとめた場合は, 適切な化学療法を行なうこととした。

4. 効果の判定

初診時, 投与開始後第 4 病日(または第 5 病日)および第 11 病日(または第 10 ないし第 13 病日)において, 自覚症状, 尿所見, 尿培養結果について調査し, これら 3 者の推移から両剤の臨床効果の総合判定をした。また, これら 3 者の推移の判定は Table 1 の基準で行なった。

自覚症状は, 頻尿, 排尿痛(または排尿時不快感), 残尿感, 終末時尿尿, 下腹部痛(または不快感)の 5 項目

Table 1 Evaluation of chemotherapy in acute cystitis. Standard for judging effects on subjective symptoms and urinary findings

symptom	pyuria		bacteriuria	
judgement	judgement	no. of leukocytes in urine	judgement	no. of bacteria in urine
disappeared	normalized	0-4/h. p. f.	eradicated	negative culture
improved	improved	5-29/h. p. f.	decreased	<100/ml
not changed	persisted	≥30/h. p. f.	persisted	≥10 ² /ml

を check し、それぞれの推移の判定は担当医の印象に基づくものとし、これら項目の推移から自覚症状の総合判定を行ない、不変、軽快、消失の3段階に判定する。この場合、排尿痛に重点をおいて判定し、他の症状が多少残っていても排尿痛が消失するときは「消失」と判定する。

膿尿は、不変、改善、正常化の3段階に判定する。尿中白血球数が4コ/視野以下は「正常化」とし、初診時膿尿の程度が10~29コ/視野の場合は「改善」の段階を用いないこととする。

細菌尿は、存続、減少、陰性化の3段階に判定する。効果判定時の菌種が初診時と同一である場合は、生菌数が10²コ/ml未満のものは「減少」とするが、菌交代の場合は、10²コ/ml以上は「存続」であるが、10²コ/ml未満のものは「陰性化」と判定する。

総合効果は、著効、有効、無効の3段階に判定する (Fig. 1)。

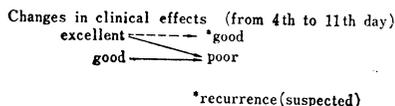
再発検討対象例は、第4病日判定が著効ないし有効と判定された症例で、第11病日に所定の調査が行なわれたものとする。再発の判定は第4病日と全く同じ方法で第11病日に総合効果の判定を行ない、両判定日間の推移から再発の有無を判定する (Fig. 2)。ただし、第11病日以前に再発が check され、その時点で再発と診断されたものは再発例として検討に加える。

Fig. 1 Evaluation of chemotherapy in acute cystitis, standard for judging clinical effects

excellent
 good
 poor

Symptom	Pyuria			bacteriuria		
	dis-appeared	improved	not changed	dis-appeared	improved	not changed
eradi-cated						
de-creased						
per-sisted						

Fig. 2 Evaluation of chemotherapy in acute cystitis, standard for judging recurrence



5. 除外と脱落の判定

除外と脱落についてはあらかじめ以下のような条件を定めた。

(除外の判定)

- 1) 患者条件と合わない症例
- 2) 罹病期間が2週間を越す症例
- 3) 初診時の膿尿で白血球数が9コ/視野以下の症例
- 4) 初診時の尿培養で生菌数が10⁴コ/ml以上みとめられない症例

(脱落の判定)

- 1) 所定の来院日に受診しなかった症例 (所定の検査が行なわれなかった症例も含む)
- 2) 規定通り服用しなかった症例 (副作用により投与が中止された症例も含む)
- 3) 併用薬が投与された症例

集積された総症例数は335例である。そのうち除外例は33例、脱落例は26例である。除外と脱落症例の分布に関し群間に有意差はみとめられない (Table 2)。

6. 解析法

データの解析は、N ln N 法 (または連続補正したもの)、FISHER の直接確率計算法または2標本もt検定であり、危険率はすべて臨界危険率で示した。

Table 2 Case composition

group	no. of cases analyzed	no. of cases dropped out	no. of cases unanalyzed	total
A	89	10	13	112
B	95	9	9	113
C	92	7	11	110
total	276	26	33	335

$\chi^2_0 = 1.4365, P_0 = 0.8378$

結果と考案

1. 症例構成

検討対象症例276例について、3群の異同性に関し、年齢分布、受診までの病日数分布、各自覚症状の出現と集積状況、膿尿の程度、原因菌分布、MIC 分布を検討した。

年齢分布では20歳代の症例が多く (Table 3)、受診までの病日数分布は3日未満のものが多い (Table 4)。自

Table 3 Distribution of age

group	16~20	21~30	31~40	41~50	51~60	total	test result
A	3	35	22	19	10	89	$\chi^2_0=6.4258$
B	3	36	21	21	14	95	$\phi=8$
C	8	28	22	25	9	92	$P_0=0.5997$
total	14	99	65	65	33	276	

Table 4 Period from onset to consultation

group	0~3	4~6	7~14	total	test result
A	71	15	3	89	$\chi^2_0=4.8605$
B	76	16	3	95	$\phi=4$
C	70	13	9	92	$P_0=0.3019$
total	217	44	15	276	

覚症状の個別出現頻度では排尿痛の出現が多く (Table 5), 4項目についての集積状況は3種のものが多い (Table 6)。膿尿の程度は白血球数を30コ/視野未満とそれ以上に層別すると後者が多く (Table 7), 原因菌分布は *E. coli* の分離頻度が高い (Table 8)。以上の成績は対象疾患の特性を示すものと考えられる。また, 3群の比較ではいずれの項目についてもその分布に関して有意差はなく, したがって3群を通じてほぼ均質な集団と考えられる。

なお, 自覚症状のうち頻尿は, 有効以上の症例でも判定時の排尿回数が罹病以前まで復帰するものが比較的少なく, その一因として治療期間中の多量の水分摂取による影響と考えられるが, 今回は解析の対象から除いた。

検討症例の原因菌のうち246株 (246例) について化学療法学会規準により CFT と CEX の MIC 値を測定した (Table 9)。ただし, 接種菌量については原液および100倍希釈の両方法で測定したが, 以下すべて100倍希釈法による成績について述べる。ちなみに, 原液法による成績では100倍希釈法と比較してMIC分布のpeakが鈍であり, 約1管MIC値が高い傾向である。

MIC 値を測定した菌種分布は検討症例と有意差はなく, また3群間でも有意差はみとめられない。

両剤のMIC分布は, CFTでは1.56 μ g/ml, CEXで

Table 6 Cumulation of appearance of each symptom

	A	B	C	total	test result
4 items	19	21	16	56	$\chi^2_0=1.6145$
3 items	33	32	38	103	$\phi=6$
2 items	24	29	25	78	$P_0=0.9515$
1 item	13	13	13	39	
no. of cases	89	95	92	276	

Table 7 Grade of pyuria

	A	B	C	total	test result
10-29/h. p. f.	13	10	20	43	$\chi^2_0=4.5229$
≥ 30 /h. p. f.	76	85	72	233	$\phi=2$
total	89	95	92	276	$P_0=0.1042$

Table 8 Infecting organism

	A	B	C	total
<i>E. coli</i>	70	81	80	231
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	2	5
<i>Proteus mirabilis</i>	5	4	2	11
<i>Proteus vulgaris</i>	1			1
<i>Citrobacter</i>		1		1
<i>Enterobacter</i>	1			1
<i>Hafnia</i>		1		1
no. of Gram negative rods	79	88	84	251
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	6	5	21
<i>Enterococcus</i>	1		3	4
other Gram positive cocci	1	1		2
no. of Gram positive cocci	13	7	9	29

は6.25 μ g/mlにpeakがあり (Fig. 3), 相関図からも両剤の感受性には明らかな差がみとめられ, CFT感受性が高い (Fig. 4)。臨床分離株について両剤の感受性分布の比較検討には五島²⁾の報告があるが, それは自験例と同様な傾向でありCFT感受性がCEXより優れているとの見解である。

Table 5 Frequency of appearance of each symptom

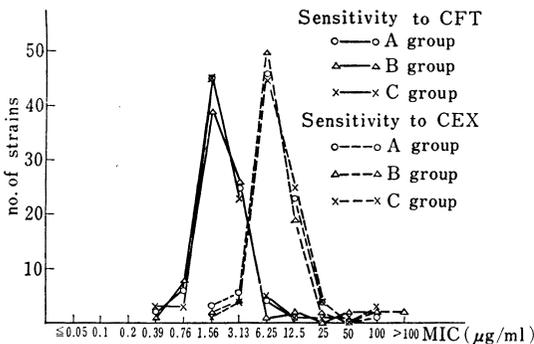
	A	B	C	test result
pain or discomfort on urination	86	92	92	$\chi^2_0=4.9386$ $P_0=0.0846$
sense of residual urine	67	75	71	$\chi^2_0=0.3505$ $P_0=0.8392$
terminal hematuria	36	39	32	$\chi^2_0=0.9371$ $P_0=0.6259$
lower abdominal pain or discomfort	47	45	46	$\chi^2_0=0.5443$ $P_0=0.7617$
no. of cases	89	95	92	

Table 9 Distribution of infecting organisms tested MIC values

	A	B	C	total
<i>E. coli</i>	67	74	74	215
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		1	3
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3	2	8
<i>Proteus vulgaris</i>	1			1
<i>Hafnia</i>		1		1
no. of Gram negative rods	73	78	77	228
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1	2
<i>Staphylococcus epider.</i>	9	3	3	15
<i>Enterococcus</i>			1	1
no. of Gram positive cocci	10	3	5	18

	A	B	C	total	test result
<i>E. coli</i>	67	74	74	215	$\chi^2_0=5.7294$
Other Gram negative rods	6	4	3	13	$\phi=4$
Gram positive cocci	10	3	5	18	$P_0=0.2203$
total	83	81	82	246	

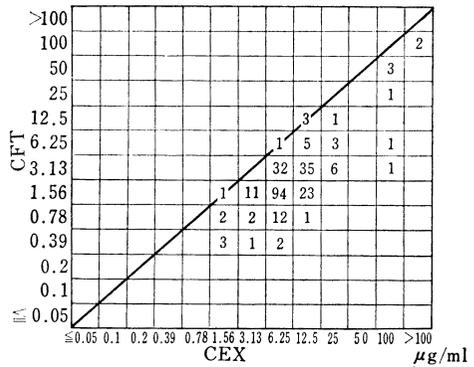
Fig. 3 Sensitivity distribution of infecting organisms



	A	B	C	total	χ^2_0	P_0		
CFT	2	6	45	25	4	1	83	$\chi^2_0=0.1722$
B	1	8	39	26	1	2	81	$\phi=2$
C	3	3	45	23	5	1	82	$P_0=0.9175$
Total	6	17	129	74	10	4	246	
CEX	3	6	46	23	4	1	83	$\chi^2_0=0.7383$
B	2	4	50	19	2	2	81	$\phi=2$
C	1	4	45	25	4	3	82	$P_0=0.6913$
Total	6	14	141	67	10	6	246	

246 株に対する MIC 分布の median は、CFT 感受性では 1.56 μg/ml に、また CEX 感受性では 6.25 μg/ml に相当するところに含まれていて、前述のように両剤間には 2 管の差がみとめられるが、いっぽう薬剤別に 3 群間の MIC 分布の median を比較すると、各群ともに CFT 感受性では 1.56 μg/ml に、また CEX 感受性

Fig. 4 Correlation of MIC values between CFT and CEX



では 6.25 μg/ml に median があって、群間で有意差はない。したがって、薬剤別 MIC 分布に関しては 3 群を通じて全く差がないといえる。

2. 総合臨床効果 (Table 10)

集積症例 335 例について前述のように除外と脱落について判定した結果、薬効の比較検討症例は 276 例である。その内訳は、CFT 0.5g/日投与群 (A 群) 89 例、CFT 1g/日投与群 (B 群) 95 例、CEX 1g/日投与群 (C 群) 92 例である。

総合臨床効果は、A 群が著効 69 例、有効 16 例、無効 4 例であり、B 群が著効 72 例、有効 22 例、無効 1 例であり、C 群が著効 67 例、有効 23 例、無効 2 例である。著効率は A 群 77.5%、B 群 75.8%、C 群 72.8% であり、有効率は A 群 95.5%、B 群 99.0%、C 群 97.8

Table 10 Clinical response

	excellent	good	poor	total
A	69	16	4	89
B	72	22	1	95
C	67	23	2	92
total	208	61	7	276

a) Ratio of excellent response

$\chi^2_0=0.3133$	$\chi^2_0=0.0109$	A
$P_0=0.5754$	$P_0=0.9168$	
$\chi^2_0=0.0878$	B	C
$P_0=0.7670$		

b) Ratio of poor response

$P_0=0.3253$	$P_0=0.1636$	A
$P_0=0.4839$	B	
		C

% であり、無効率はそれぞれ 4.5%, 1.1%, 2.2% である。

急性膀胱炎に対する CFT の治療成績は、大越³⁾が 119 例について有効率が 97.8% と報告しているが、著者らの成績もこれに匹敵するものと考えられる。

また、3 群間の総合臨床効果の比較では、A 群の無効率がやや高い傾向がうかがえたが、検定の結果では著効率、有効率、無効率のいずれについても有意差はみとめられない。したがって、急性単純性膀胱炎の治療には CFT 0.5g/日、CFT 1g/日、CEX 1g/日のいずれの投与方法によっても、ほぼ同等な効果が期待されるものと考えられる。

なお、試験薬について 0.5g/日の投与群を設定した理由は、CFT が CEX と比較して吸収面でやや劣るとはいえ、いっぽう感受性分布から考えると CFT の抗菌力

がこれを補なってなお余りあると考えたためである。

次に、原因菌の MIC 値別による総合臨床効果を検討すると (Table 11), A 群では臨床効果を問わず原因菌の MIC 値は 0.39~12.5 μg/ml に分布し、B 群では著効例においては 0.39~12.5 μg/ml に、有効例は 0.78~100 μg/ml に分布する。換言すると、CFT の薬効は 0.5 g/日投与では原因菌の CFT 感受性が 12.5 μg/ml まで「著効」であり、1g/日の投与では 100 μg/ml まで「有効」であることが期待できるといえよう。いっぽう、無効例についての原因菌の MIC 分布は A 群では 1.56~6.25 μg/ml であり、比較的低い MIC 値に分布するといえ、B 群では 50 μg/ml の MIC 値にある 1 例である。概して、尿路感染症の化学療法においてはその原因菌の MIC 値がかなり高値であっても高い尿中濃度によって有効例をみる事が多く、B 群での高い MIC 値の症例

Table 11 Clinical effects by MIC values of infecting organisms

	clinical response	MIC* (μg/ml)												total	
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
CFT	A	excellent				2	6	33	20	3	1				65
		good						10	4					14	
		poor						2	1	1				4	
		total				2	6	45	25	4	1			83	
	B	excellent				1	7	32	20		1			61	
		good					1	7	6	1	1		1	19	
poor											1	2	1		
total					1	8	39	26	1	2	2	2	81		
CEX	C	excellent						2	35	20	2		1	60	
		good					1	2	10	4	1		2	20	
		poor									1	1		2	
		total					1	4	45	25	4		3	82	

* MIC values to CFT in A and B group or to CEX in C group

Table 12 Evaluation of effects on symptoms

	disappeared	improved	not charged	total	ratio of disappearance	test result
A	81	7	1	89	91.0%	$\chi^2_0=1.6772$
B	83	12	0	95	87.4%	$\phi=2$
C	78	14	0	92	84.8%	$P_0=0.4323$
total	242	33	1	276		

ratio of disappearance

$\chi^2_0=1.1121$	$\chi^2_0=0.3096$	A
$P_0=0.2916$	$P_0=0.5779$	
$\chi^2_0=0.0897$	B	
$P_0=0.7646$		

C

で有効例がみとめられたことも当然と考えられる。いっぽう、A群において低い MIC 値の症例に無効例がみとめられたことに関しては投与量に問題があると考えられ、今後の検討が必要と思われる。

3. パラメーターに対する効果

(1) 自覚症状 (Table 12)

自覚症状の消失率は、A群 91.0%、B群 87.4%、C群 84.8% であり、消失率に関して3群間に有意差はみとめられない。

自覚症状の項目別の消失率では、排尿痛 84.1%、残尿感 83.1%、終末時血尿 100%、下腹部痛 87.0% であり、各項目ともに消失率に関して3群間に有意差はみとめられない (Table 13)。

(2) 膿尿 (Table 14)

膿尿の正常化率は、A群 84.3%、B群 85.3%、C群 81.5% であり、3群間に有意差はみとめられない。

また、膿尿の程度と総合臨床効果の検討では、膿尿の程度が (+) 以下の症例に著効率が高い傾向がみとめら

Table 13 Disappearance of each symptom

		A	B	C	total	test result
pain or discomfort on urination	disappeared	77	76	74	227	$\chi^2_0=3.1368$
	no. of cases with item present on 1st day	86	92	92	270	$P_0=0.2084$
sense of residual urine	disappeared	56	61	60	177	$\chi^2_0=0.2756$
	no. of cases with item present on 1st day	67	75	71	213	$P_0=0.8713$
terminal hematuria	disappeared	36	39	32	107	
	no. of cases with item present on 1st day	36	39	32	107	
lower abdominal pain or discomfort	disappeared	43	42	35	120	$\chi^2_0=6.8597$
	no. of cases with item present on 1st day	47	45	46	138	$P_0=0.0324$

Table 14 Evaluation of effects on pyuria

	normalized	improved	persisted	total	ratio of normalized	ratio of improvement	test result
A	75	10	4	89	84.3%	95.5%	$\chi^2_0=1.3938$
B	81	12	2	95	85.3%	97.9%	$\phi=4$
C	75	13	4	92	81.5%	95.7%	$P_0=0.8453$
total	231	35	10	276			

ratio of normalization

$\chi^2_0=0.0860$	$\chi^2_0=0.0003$	A
$P_0=0.7693$	$P_0=0.9862$	
$\chi^2_0=0.2412$	B	
$P_0=0.6233$		

C

ratio of improvement

$P_0=0.6205$	$P_0=0.3086$	A
$P_0=0.3230$	B	
	C	

Table 15 Relationship between clinical response and grade of pyuria

grade of pyuria	A				B				C				total
	excellent	good	poor	total	excellent	good	poor	total	excellent	good	poor	total	
10~29	12	1	0	13	10	0	0	10	13	7	0	20	43
+	32	5	1	38	25	9	1	35	25	7	0	32	105
++	17	4	3	24	23	8	0	31	19	6	2	27	82
+++	8	6	0	14	14	5	0	19	10	3	0	13	46
total	69	16	4	89	72	22	1	95	67	23	2	92	276

Table 16 Evaluation of effects on bacteriuria

	eradicated	decreased	persisted	total	ratio of eradication	test result
A	85	0	4	89	95.5%	$\chi^2_0=2.2596$
B	94	0	1	95	98.9%	$\phi=2$
C	90	0	2	92	97.8%	$P_0=0.3231$
total	269	0	7	276		

$P_0=0.3253$	$P_0=0.1636$	A
$P_0=0.4839$	B	
C		

Table 17 Persisted organisms isolated on 4th day
() : MIC ($\mu\text{g/ml}$)

	A	B	C	total
<i>E. coli</i>	1 (1.56)	0	2 (12.5)	(25) 3
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (3.13)	1 (50)	0	2
<i>Enterobacter</i>	1	0	0	1
<i>Staphylococ. epider.</i>	1 (1.56)	0	0	1
total	4	1	2	7

れた (Table 15)。

(3) 細菌尿 (Table 16)

細菌尿の陰性化率は、A群 95.5%、B群 98.9%、C群 97.8% であり、減少例はない。陰性化率に関して3群間に有意差はみとめられない。

第4病日判定時の分離菌は、*E. coli* 3株、*Proteus mirabilis* 2株、*Enterobacter* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株であり、このうち、*Enterobacter* の症例の初診時分離菌は *Proteus mirabilis* である (Table 17)。また、これら分離株の初診時 MIC 分布は表中() に示し、多くは低い MIC 値である。ただし、B群の症例から *Proteus mirabilis* の1株の MIC 値は初診時 50 $\mu\text{g/ml}$ であったものが判定時には 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、その理由は不明である。

4. 副作用 (Table 18)

副作用検討症例は 327 例である。集積全症例 335 例のうち所定の投薬が完了し、副作用について check が行なわれた症例を対象とし、投薬期間中に副作用の発現をみたため投薬が中止された症例も加えた。その内訳は、薬効検討症例 276 例、除外例 29 例、脱落例 22 例である。このうち患者不参 10 例については郵送でアンケートを行ない、7 例について解答を得たので検討症例とした。

副作用発現症例は 11 例 (3.4%) である。副作用は消化器症状が主で、ついで皮膚搔痒感 2 例と顔面浮腫の 1

Table 18 Side effects

	no. of cases studied	no. of cases with side effect	ratio of appearance	test result
A	110	4	3.6%	$\chi^2_0=0.2370$
B	111	3	2.7%	$\phi=2$
C	106	4	3.8%	$P_0=0.8883$
total	327	11		

	age	onset day	kinds of side effects
A	24	1	epigastric discomfort, nausea
	39	2	itching
	21	2	loss of appetite, itching
	37	1	epigastralgia
B	27	3	nausea, vomiting
	52	1	edema of lids
	38	1	epigastric discomfort
C	34	2	epigastralgia, loss of appetite
	32	2	nausea
	24	1	epigastralgia
	40*	?	epigastric discomfort

* case followed up by mail

例であり、そのうち副作用発現のため投薬を中止した症例は消化器症状の 2 例と顔面浮腫の 1 例である。これら副作用のうち消化器症状は投薬終了後または投薬中止後嚴重な追跡調査を行ない、他症状についても適切な対象療法を行ない副作用発現の全症例に全快を得ている。

副作用に関する 3 群の比較では、A群 3.6%、B群 2.7%、C群 3.8% の発現率であり、群間に有意差はみとめられない。

藤井¹⁾は 325 例に 1~3g/日の投与で 15 例 (4.6%)、大越²⁾は 641 例に 0.5~2g/日、3~14 日間の投与で 35 例 (5.5%) に CFT による副作用をみとめ、いずれも消化器症状が多いことを報告している。

Table 19 Recurrence

	no. of recurrence	suspected	negative	total	ratio of recurrence	test result
A	12	1	54	67	18.2%	$\chi^2_0=4.7920$
B	5	2	60	67	7.7%	$\phi=4$
C	5	0	63	68	7.4%	$P_0=0.0911$
total	22	3	177	202		

$P_0=0.0514$	$P_0=0.0625$	A
$P_0=0.5990$	B	
C		

したがって、CFT の副作用は CEX と同様に主として消化器症状であり、その発現率はこの程度のものが予想されるが、重篤な結果に至ることが多いアレルギー反応には充分留意することが必要と考えられる。

5. 再 発

再発検討症例は A 群 67 例 (75.3%)、B 群 67 例 (70.5%)、C 群 68 例 (73.9%) である〔() 内は薬効検討症例に対する割合を示す〕。

これら再発検討症例について 3 群の異同性に関し、年齢分布、受診までの病日数分布、原因菌分布を検討したが、いずれについても有意差はなく、ほぼ均質な集団と考えられた。

再発率は A 群 18.2%、B 群 7.7%、C 群 7.4% であり、A 群の再発率は他群と比較してやや高い傾向がうかがえたが、検定の結果から 3 群間に有意差はみとめられない (Table 19)。

したがって、さきに原因菌の MIC 値別薬効検討のさいに 0.5g/日投与群では低い MIC 値群で無効例があり、1 回として薬剤の病巣組織内濃度が問題と考えられたが、再発に関してもこのようなことが再燃につながる可能性もあり、A 群の再発率が高いことも予想されたが、今回の検定の結果から再発率に関して 3 群ともほぼ同程度であるといえる。

再発時の原因菌は *E. coli* が多い。また再発時には初診時の原因菌と同一菌種であることが多く、その薬剤感受性分布もほぼ同一であるところから、これらの症例は再燃によるものが含まれるものと考えられるが、いっぽう、それぞれ各群において原因菌が *Proteus vulgaris*→*E. coli* (A 群)、*E. coli*→*Enterococcus* (B 群)、*Staphylococcus epidermidis*→ $\alpha\beta$ *Streptococcus* (C 群) に交代した症例がある (Table 20)。

同一症例の原因菌について初診と再発時の MIC 値を測定した *E. coli* 10 株のそれに対比すると、多くは MIC 値に変動はみとめられないが、A 群の 1 症例で両剤に対して MIC 値の上昇がみとめられている (Table 21)。

Table 20 Infecting organisms from cases recurred

	A	B	C	total
<i>E. coli</i>	12	4	4	20
<i>Enterococcus</i>		1		1
<i>Streptococcus</i>			1	1
no. of cases	12	5	5	22

Table 21 Changes of MIC values in cases recurred

	before treatment		after treatment	
	sensitivity to ($\mu\text{g/ml}$)			
	CFT	CEX	CFT	CEX
A	3.13	12.5	50	>100
	3.13	12.5	3.13	12.5
	3.13	6.25	1.56	6.25
	1.56	6.25	3.13	6.25
	12.5	12.5	6.25	6.25
	1.56	12.5	1.56	6.25
B	0.78	6.25	1.56	6.25
	1.56	6.25	1.56	6.25
C	3.13	6.25	3.13	12.5
	1.56	6.25	3.13	12.5

結 語

急性単純性膀胱炎を対象とし、CFT 0.5g/日、CFT 1g/日、CEX 1g/日 3 日間投与の 3 群について、二重盲検法で治療効果と副作用を比較検討した。

薬効検討症例は 276 例であり、3 群の異同性に関し種々の項目について検定した結果、3 群を通じてほぼ均質な集団と考えられた。原因菌 246 株の MIC 値分布について、CFT 感受性では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、また CEX 感受性では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に median があり、CFT 感受性が高く、したがって CFT が臨床上有利と考えられた。

総合臨床効果では、著効率は CFT 0.5g/日 投与群

77.5%, CFT 1g/日 投与群 75.8%, CEX 1g/日 投与群 72.8% であり, 著効率, 有効率, 無効率ともに3群間に有意差はえられなかった。

副作用検討症例はアンケートによる7例を加えて327例である。副作用の多くは消化器症状であり, 発現率はCFT 0.5g/日 投与群 3.6%, CFT 1g/日 投与群 2.7%, CEX 1g/日 投与群 3.8% であり3群間に有意差はみとめられなかった。

再発検討症例は202例であり, 再発率はCFT 0.5g/日 投与群 18.2%, CFT 1g/日 投与群 7.7%, CEX 1g/日 投与群 7.4% であり, 3群間に有意差はみとめら

れなかった。

概して, 急性単純性膀胱炎に対するCFTの治療効果および副作用発現に関し, 本剤はCEXとほぼ同等であり, また投与量の異なる2群でもほぼ同等の治療効果がえられた。

文 献

- 1) 藤井良知: Cefatrizine 研究会報告, 第22回日本化学療法学会東日本支部総会報告, 1975
- 2) 五島瑤智子: Cefatrizine 研究会報告, 第22回日本化学療法学会東日本支部総会報告, 1975
- 3) 大越正秋: Cefatrizine 研究会, 第22回日本化学療法学会東日本支部総会報告, 1975

COMPARATIVE DOUBLE BLIND TRIAL OF CEFATRIZINE AND CEPHALEXIN IN THE TREATMENT OF SIMPLE ACUTE CYSTITIS

YOJI NISHIMURA, HIROICHI KISHI and HISAO TAKAYASU

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Comparative double blind trial of cefatrizine (CFT) and cephalixin (CEX) was performed with 335 patients of simple acute cystitis. Patients were treated at a daily dose of 0.5 g or 1 g of CFT or 1 g of CEX for 3 days.

The results obtained were summarized as follow ;

The background characteristics of the three groups were statistically analyzed and no significant difference was found.

The clinical efficacy was evaluated on 89 cases of 0.5 g CFT, in 95 cases of 1 g CFT and in 92 cases of 1 g CEX. The ratio of excellent response was 77.5% with 0.5 g CFT, 75.8% with 1 g CFT and 72.8% with 1 g CEX, showing no significant difference.

Side effects were observed in 3.6% of 110 cases with 0.5 g CFT, 2.7% of 111 cases with 1 g CFT and 3.8% of 106 cases with 1 g CEX, showing no significant difference.

Recurrence within one week after completion of the treatment was observed in 18.2% of 67 cases with 0.5 g CFT, in 7.7% of 67 cases with 1 g CFT and in 7.4% of 68 cases with 1 g CEX, showing no significant difference.

And these results demonstrate that the treatment either at a daily dose of 0.5 g or 1 g of CFT is very effective in the field of the urinary tract infection.