

二重盲検法による Miloxacin と Nalidixic acid の慢性複雑性尿路感染症に 対する有効性および安全性の検討

大 川 光 央・宮 崎 公 臣・黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

大 滝 三 千 雄

公立能登総合病院泌尿器科

美 川 郁 夫・中下 英之助

厚生連高岡病院泌尿器科

宮 城 徹 三 郎・萩 中 隆 博・岡 所 明

石川県立中央病院泌尿器科

高 野 学

社会保険鳴和総合病院泌尿器科

内 藤 克 輔・打 林 忠 雄

市立小松総合病院泌尿器科

小 坂 哲 志・田 谷 正

舞鶴共済病院泌尿器科

渡 辺 邦 友・上 野 一 恵・鈴木 祥 一 郎

岐阜大学医学部微生物学教室

コントローラー

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

(昭和 53 年 10 月 18 日受付)

はじめに

Miloxacin (MLX) は住友化学工業株式会社で合成され、同社と大正製薬により共同開発された新しい抗菌性化学物質である。本剤は、Fig. 1 に示すような化学構造を有し、Nalidixic acid (NA) に類似しているが、グラム陰性菌に対する抗菌スペクトルは NA のそれより広く、かつより強い抗菌力を有するとされている。本剤の基礎的ならびに臨床的評価は第 24 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムで報告され、本剤の化学療法剤としての有用性が確認されている¹⁾。

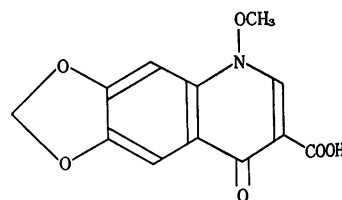
われわれは慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性ならびに安全性を客観的に評価する目的で、同系薬剤で現在臨床に広く用いられ、かつその臨床効果に対する評価が確立されている NA を対照薬剤として選び、二重盲検法により両薬剤の比較検討を行ったので報告する。

対象ならびに方法

1. 対 象

対象は UTI 薬効評価基準 (第 1 版)²⁾の患者条件を満たす慢性複雑性尿路感染症 (以下、尿路感染症を UTI

Fig. 1 Chemical structure of miloxacin (MLX)



5, 8-Dihydro-5-methoxy-8-oxo-2 H-1, 3-dioxolo-
[4, 5-g] quinoline-7-carboxylic acid

す)患者で、Table 1 に示した7施設における昭和51月から同年4月にいたる約4カ月間の外来また院患者である。患者条件および除外条件を以下に示

患者条件

- i. 16 歳以上
- ii. 投薬前尿中白血球数が $\geq 10^4$ コ/hpf
- iii. 投薬前尿中生菌数が $\geq 10^4$ コ/ml

除外条件

- i. 妊婦および授乳中の症例
 - ii. 薬剤 (NA 類緑化合物) アレルギーまたはその既往のある症例
 - iii. MLX または NA が既に投薬され、無効と判定された症例
 - iv. 薬効判定が困難と考えられる症例
 - v. 重篤な心、腎あるいは肝障害を有する症例
 - vi. 対象条件に合致しない症例
 - vii. 効果判定委員会が除外と認めた症例
- お本試験を実施するにあたり、被験患者に試験の主説明し、承諾を得て投薬した。

試験薬剤

試験薬剤としては MLX 錠、NA 錠(第一製薬提供)を各1カプセル中に MLX 125mg を、また NA 250 を同一の黒褐色の硬カプセルに充填したものをを用い

カプセル剤と錠剤間の生物学的利用率は、あらかじめ会社野村総合研究所に依頼して検討し、MLX、NA にカプセル剤と錠剤との間に生物学的等価性のあるがコントローラーにより確認された。

薬剤間の非識別性については、日本科学技術連盟官査委員会の方法³⁾に従い、コントローラーにより確認された。

薬剤とも10カプセルをPTP包装し、5日分としてカプセルを「AB-NA カプセル」と表示した組箱においた。薬剤の割り付けはコントローラーにより、日本

工業規格乱数表を用い、全く無作為に行われたのち組箱に薬剤の一連番号が付された。薬剤の各参加施設への配布は、コントローラーにより全く無作為に作成された配分表にもとずいて行われた。キー・テーブルは、試験終了時までコントローラーにより封印され厳重に保管された。

なお薬剤割り付け後、コントローラーが無作為にサンプリングした両薬剤について、試験開始前および終了後における両薬剤の含量、崩壊および溶出試験を京都大学医学部付属病院薬剤部に依頼し、両薬剤とも二重盲検比較対照試験用として妥当であることが確認された。

3. 投薬方法、投薬期間

投薬量は、MLX の全国集計成績¹⁾および NA の著者らの治療経験をも考慮して、MLX 1日1.5g、NA 1日3g とし、1回4カプセルを1日3回、毎食後に服用させた。

投薬期間は5日間とした。なお重篤な副作用出現のため投薬継続が不可能な場合、症状が悪化した場合、その他担当医により中止の必要が認められた場合は投薬を中止できることとした。

併用薬剤に関して、抗菌剤および消炎剤などの薬効評価に影響を与える薬剤の併用は極力避けることとし、やむをえず使用した場合はその理由、薬剤の種類、投薬量および投薬期間を記録することとした。前記薬剤以外の薬剤を併用した場合も同様に記録することとした。

4. 脱落規定

試験開始前にあらかじめ次に示す脱落規定を定め、そのいずれかに該当する症例は脱落例として臨床効果および有用性の判定は行わないこととした。また脱落の判定は、効果判定委員会がこれを行うこととした。

- i. 規定の検査が所定の検査日に施行されていない症例
- ii. 規定通りに投薬されなかった症例
- iii. 途中もしくは初診以降来院せず追跡調査不能の症例
- iv. その他、効果判定委員会が脱落と認めた症例

5. 観察および検査項目

UTI 薬効評価基準 (第1版)²⁾に従い、投薬前および投薬終了後24時間以内に自覚症状のチェック、膿尿所見を中心とする検尿、尿中細菌数定量培養および細菌の同定検査を行うこととした。なお投薬終了後の検査は終了後24時間以内に行うことが望ましいが、その翌日でも支障はないこととした。

採尿方法は原則として男子は中間尿、女子はカテーテル尿とした。尿中細菌については、各施設で定量培養法またはウリカルト® (第一化学薬品) を用いた簡易法に

Table 1 Collaborated urological clinics

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
Department of Urology, Noto General Hospital
Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital
Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital
Department of Urology, Naruwa General Hospital
Department of Urology, Komatsu Municipal General Hospital
Department of Urology, Maizuru Kyosai Hospital

より菌数を測定し、菌種の同定および MIC の測定はウリカルト®を用いた菌株輸送により、岐阜大学医学部微生物学教室において一括して行った。MICの測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い、接種菌量 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml の2系列について行った。

臨床検査は、GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, 血清クレアチニン値について、投薬開始前および終了後に可能な限り施行することとし、検査値異常が認められた場合は正常化するまで追跡することとした。

副作用については、除外、脱落例を含め可能な限り検討することとし、副作用が発現した場合は経日的に検討し、症状、処置を記録し、消褪するまで観察することとした。

6. 効果判定

効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第1版)²⁾に従い、膿尿と細菌尿を指標として判定した。

膿尿は Fig. 2 に示す基準に従い、正常化、改善、不変の3段階に判定した。細菌尿は、Fig. 3 に示す基準に従い、陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定した。総合臨床効果は、膿尿と細菌尿の判定結果にもとづき、Fig. 4 に示す基準に従い、著効、有効、無効の3段階に判定した。

細菌学的効果は、分離菌株毎に消失または存続のいずれかに判定し、これを菌種別に集計した。また投薬前に認められなかった菌種が投薬後新たに認められた場合、

Fig. 2 Criteria for evaluation of efficacy on pyuria

After	+++	++	10-29 Cells HPF	5-9 Cells HPF	0-4 Cells HPF
Before					
+++					
++					
+					
10-29 Cells HPF					

Fig. 3 Criteria for evaluation of efficacy on bacteriuria

Replaced organism by cross infection	0	<10 ³ Cells/ml	≥10 ³ Cells/ml
0			
<10 ³ Cells/ml			
≥10 ³ Cells/ml			

Fig. 4 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged
Bacteriuria			
Eliminated			
Suppressed			
Replaced			
Unchanged			

これを投薬後出現細菌として集計した。

7. 有用性判定

担当医が、臨床効果、副作用などから総合的に判断した「AB-NA カプセル」の治療薬剤としての有用性について、各症例毎に有用性あり、有用性なし、判定不能の3段階に判定した。

8. 効果判定委員会

症例の取り扱い、臨床効果の判定および副作用の調査はコントローラーの立ち会いで、6名の代表者(黒田一、大川光央、宮崎公臣、美川郁夫、宮城徹三郎、榎哲志)からなる効果判定委員会において、キー・テーブル開鍵前に行った。

9. 開 鍵

試験終了後、コントローラーの立ち会いで行われた効果判定委員会の決定事項に関し、試験参加研究者の全員に異議がないことを確認した後、試験参加研究者全員の前で、コントローラーによりキー・テーブルが開鍵された。

10. 統計学的解析

検討症例の集計、解析はコントローラーがこれにおおった。統計学的解析には、WILCOXONの順位検定法、X²検定法(YATESの補正)およびFISHERの直接確率計算法を用いた。なお危険率は両側危険率を採用し、5%を有意水準とした。

成 績

1. 検討症例数

試験薬剤の投薬が行われた総症例数は Table 2 に示すように176例で、その内訳は MLX 投薬例 89 例、NA 投薬例 87 例であった。

除外症例は、MLX 投薬群に40例(44.9%)、NA 投薬群に39例(44.8%)あり、また脱落例は、MLX 投薬群に2例(2.2%)、NA 投薬群に5例(5.7%)であっ

Table 2 Patients examined

	MLX	NA	Total	Statistical analysis *
all cases	89	87	176	
excluded cases	40	39	79	N.S. $X^2=0.0185$
drop-out cases	2	5	7	N.S. $P_0=0.4251$
cases evaluated	47	43	90	N.S. $X^2=0.0889$
for clinical efficacy				
cases evaluated	47	43	90	N.S. $X^2=0.0889$
for usefulness				
cases evaluated				
for side effects				
1) Symptoms	89	86	175	N.S. $X^2=0.0001$
2) Laboratory findings	59	53	112	N.S. $X^2=0.3412$

* X^2 test and FISHER's exact test

Table 3 Reasons for exclusion

	MLX	NA
Negative urine culture	7	10
or bacteriuria less than 10^4 cells/ml		
Unknown bacterial count	0	1
Pyuria less than 10 cells/HPF	5	1
Acute cystitis	1	0
Poor effect of MLX or NA	2	0
by pre-medication		
Negative urine culture	2	1
and pyuria less than 10 cells/HPF		
Negative urine culture and poor effect	0	1
of nalidixic acid by pre-medication		
Gram-positive bacteria	23	25
Total	40	39

Table 4 Reasons for drop-out

	MLX	NA
Discontinuation due to side effect	1	2
Examination	1	2
Visit on the observation day	0	1
Total	2	5

た。これら除外，脱落例を除いた 90 例が完全に患者条件を満たしているものと判定され，効果判定および有用性判定の対象とされた。その内訳は，MLX 投薬群 47 例，NA 投薬群 43 例であった。

除外率，脱落率はいずれも両群間に有意の差は認められなかった。除外理由は Table 3 に，脱落理由は Table 4 に示した。除外理由の中で主なものは，グラム陽性菌感染症例であり，これは効果判定委員会において，両薬剤の目的有効菌種にてらして，除外として取り扱うことが妥当であると判断された。なおグラム陽性菌感染症例

Table 5 Background characteristics (1)

Characteristics		MLX	NA	Statistical analysis *
Sex	Male	39	31	N.S. $X^2=0.9741$
	Female	8	12	
Age	16—19	0	1	N.S. $Z_0=1.0977$
	20—29	1	0	
	30—39	0	0	
	40—49	2	3	
	50—59	7	7	N.S. $X^2=5.5093$
	60—69	9	12	
	70—79	20	15	
	80—89	8	4	
Status	90—	0	1	
Status	Hospitalized	20	23	N.S. $X^2=0.6826$
	Out-patients	27	20	
Single or Mixed infection	Single	42	32	N.S. $P_0=0.1141$
	Mixed	5	11	
Catheter	Not indwelled	36	33	N.S. $X^2=0.0542$
	Indwelled	11	10	
Site of infection	Kidney	7	7	N.S. $X^2=0.0328$
	Bladder	30	27	
	Prostatic bed	10	9	
Diagnosis	Chronic cystitis	40	37	N.S. $X^2=0.0301$
	Chronic pyelonephritis	7	6	
Pre-medication of chemotherapeutic agents	(-)	19	20	N.S. $X^2=0.1362$
	(+)	28	23	
	(Good)	0	0	N.S. $X^2=4.0996$
	(Fair)	2	4	
	(Poor)	26	17	
	(Unknown)	0	2	

* X^2 test, FISHER's exact test and WILCOXON's sum of order test

Table 6 Background characteristics (2)

Characteristics	MLX	NA	Statistical analysis *
BPH *1	11	8	N.S. $X^2=0.0893$
BPH *2	9	7	N.S. $X^2=0.0064$
Prostatic cancer	3	3	N.S. $P_0=1.0000$
Prostatism	0	2	N.S. $P_0=0.4509$
Prostatic stone	0	1	N.S. $P_0=0.9556$
Neurogenic bladder	7	8	N.S. $X^2=0.0356$
Urethral stricture	3	3	N.S. $P_0=1.0000$
Underlying diseases			
Ureteral stricture	1	1	N.S. $P_0=1.0000$
Ureteral tumor	1	0	N.S. $P_0=1.0000$
Bladder tumor	5	3	N.S. $P_0=0.8165$
Urethral polyp	1	0	N.S. $P_0=1.0000$
Vesical stone	1	0	N.S. $P_0=1.0000$
Renal stone	3	5	N.S. $P_0=0.6156$
Bladder neck contracture	1	1	N.S. $P_0=1.0000$
VUR *3	0	1	N.S. $P_0=0.9556$
Sponge kidney	1	0	N.S. $P_0=1.0000$
Type of infection			
Single infection			
1st group (Indwelling catheter)	9	6	
2nd group (Post prostatectomy)	7	5	
3rd group (Upper UTI *4)	4	4	
4th group (Lower UTI *4)	22	17	N.S. $X^2=3.6705$
Mixed infection			
5th group (Indwelling catheter)	2	4	
6th group (No indwelling catheter)	3	7	
(+)	14	8	
Grade of pyuria			
(++)	17	15	N.S. $X^2=2.0320$
(+++)	16	20	

- * X^2 test and FISHER's exact test
- *1 Benign prostatic hypertrophy
- *2 Benign prostatic hypertrophy operated previously
- *3 Vesicoureteral reflux
- *4 Urinary tract infection

Table 7 Organisms isolated from urine before treatment

	MLX	NA	Statistical analysis *
<i>E. coli</i>	17 (32.7%)	20 (37.0%)	N.S. $X^2=0.0704$
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	3	} N.S. $X^2=0.0194$
" <i>aeruginosa</i>	9	9	
<i>Proteus mirabilis</i>	6	3	} N.S. $X^2=0.4422$
" <i>rettingeri</i>	1	0	
" <i>vulgaris</i>	1	1	
" <i>morganii</i>	0	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4	} N.S. $P_0=0.6937$
" <i>ozanae</i>	1	0	
<i>Serratia marcescens</i>	6	6	N.S. $X^2=0.0563$
<i>Erwinia herbicola</i>	1	5	N.S. $P_0=0.2231$
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	N.S. $P_0=0.9811$
<i>Hafnia alvei</i>	2	1	N.S. $P_0=0.9714$
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	N.S. $P_0=1.0000$
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0	N.S. $P_0=0.9811$
Total	52	54	

* X^2 test and FISHER's exact test

カテーテルの有無，感染部位，UTI 診断名，投薬前抗菌剤使用の有無，基礎疾患，UTI 薬効評価基準（第1版）²⁾に従った疾患病態群および膿尿の程度について両群を比較したが，いずれも有意の差は認められなかった。

次に投薬前の尿中分離菌種についてみると，MLX 投薬群の47例からグラム陰性桿菌が52株，NA投薬群の43例からグラム陰性桿菌が54株分離された。各菌種の分離頻度を両群間で比較すると，両群ともに *E. coli* が最も多く，ついで *Pseudomonas* spp. の順となっているが，各菌種の分離頻度には両群間に有意の差は認められなかった（Table 7）。

MIC の測定が施行された菌株は，MLX 投薬群の52株中46株（88.5%），NA投薬群の54株中47株（87.0%）であった。MICの測定された菌株の占める比率には両群間に有意の差は認められなかった。MLXおよびNAの感受性分布を，接種菌量 10^8 cells/ml (Fig. 5)および 10^6 cells/ml (Fig. 6)についてみると，いずれもMLX投薬群におけるMLXのMIC分布とNA投薬群におけるMLXのMIC分布との間，またMLX投薬群におけるNAのMIC分布とNA投薬群におけるNAのMIC分布との間には有意の差は認められなかった。すなわち対象

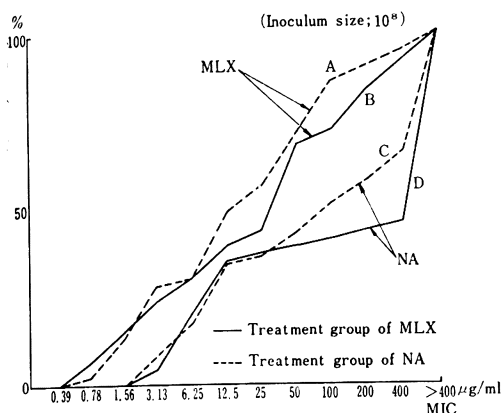
は，MLX 投薬群で25.8%，NA投薬群で28.7%であった。除外理由，脱落理由のいずれの項目に関しても，両群間に有意の差は認められなかった。

2. 患者特性

完全に患者条件を満たしているMLX投薬群47例およびNA投薬群43例について，患者の背景因子をまとめTable 5, 6にその結果を示した。

性別では両群とも男子が多く，年齢では60歳以上の高齢者が多いが，いずれも両群間に有意の差は認められなかった。その他，外来・入院，単独・混合感染，留置

Fig. 5 Sensitivity distribution

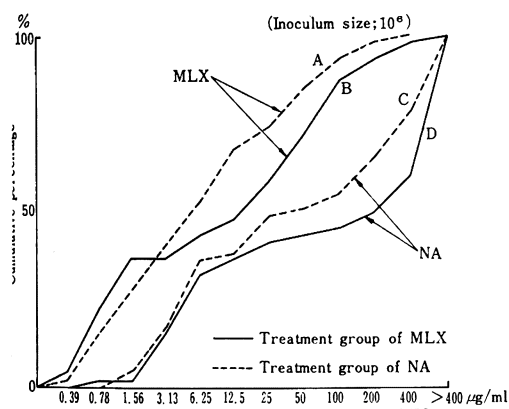


Statistical analysis*

A—B; N. S. $z_0=0.7122$ C—D; N. S. $z_0=1.0888$ B—C; $p<0.05$ $z_0=2.5320$

* WILCOXON's sum of order test

Fig. 6 Sensitivity distribution



Statistical analysis*

A—B; N. S. $z_0=0.8196$ C—D; N. S. $z_0=1.2222$ B—C; $p<0.01$ $z_0=2.9879$

* WILCOXON's sum of order test

背景因子としての分離菌の薬剤感受性に有意の差は認められなかった。

MLX 投薬群における MLX の MIC 分布と NA 投薬群における NA の MIC 分布との間には、接種菌量 10^8 cells/ml および 10^8 cells/ml とも、有意の差が認められ、MLX は NA に比しよりすぐれた MIC 分布が認められた (それぞれ $p<0.05$, $z_0=2.5320$, $p<0.01$, $z_0=2.9879$)。

Fig. 7 Overall clinical efficacy of treatment with MLX or NA

MLX					
	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated	6	0	4	10/47 (21.3%)	
Suppressed	0	0	1	1/47 (2.1%)	
Replaced	3	3	5	11/47 (23.4%)	
Unchanged	4	1	20	25/47 (53.2%)	
Efficacy on Pyuria	13/47 (27.7%)	4/47 (8.5%)	30/47 (63.8%)	Overall clinical efficacy 17/47 (36.2%)	

Excellent; Good; Poor

NA		Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Bacteriuria						
Eliminated		8	1	1		10/43 (23.3%)
Suppressed		1	0	0		1/43 (2.3%)
Replaced		3	1	9		13/43 (30.2%)
Unchanged		5	2	12		19/43 (44.2%)
Efficacy on Pyuria		17/43 (39.5%)	4/43 (9.3%)	22/43 (51.2%)		Overall clinical efficacy 15/43 (34.9%)

Excellent; Good; Poor

以上の検討から、MLX 投薬群と NA 投薬群はほぼ均質な集団と考えられることから、以下の解析を行った。

3. 臨床成績

比較検討の解析対象例数は、前述した除外、脱落例を除いた MLX 投薬群 47 例、NA 投薬群 43 例の計 90 例である。

1) 総合臨床効果

総合臨床効果を Fig. 7 および Table 8 に示した。すなわち MLX 投薬群では、著効 6 例 (12.8%)、有効 11 例 (23.4%) で有効率 36.2%、NA 投薬群では、著効 8 例 (18.6%)、有効 7 例 (16.3%) で有効率 34.9% であった。両群間において、著効、有効、無効の症例分布に有意の差は認められず、また著効率および著効を含めた有効率にも有意の差は認められなかった。

次に、単独・混合感染別に検討した結果を Table 9 に、留置カテーテルの有無別に検討した結果を Table 10 に、感染部位別に検討した結果を Table 11 に、疾患病態群別に検討した結果を Table 12 に、UTI 診断名別に検討した結果を Table 13 に示したが、いずれも両群間において、著効、有効、無効の症例分布に有意の差は認められず、また著効率および著効を含めた有効率にも有意の差は認められなかった。

2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果を Table 14 に示した。すなわち MLX 投薬群では、正常化 13 例 (27.7%)、正常化+改善 17 例 (36.2%)、NA 投薬群では、正常化 17 例 (39.5%)、正常化+改善 21 例 (48.8%) であった。両群間に

Table 8 Overall clinical efficacy of MLX and NA

	Excellent	Good	Poor	Statistical analysis		
				*1	Ratio of Excellent *2	Ratio of Excellent + Good *2
MLX	(36.2%) 6(12.8%)	11	30	N.S.	N.S.	N.S.
NA	8(18.6%) (34.9%)	7	28	$Z_0=0.0904$	$X^2=0.2230$	$X^2=0.0087$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test

Table 9 Overall clinical efficacy of MLX and NA by single and mixed infection

		Excellent	Good	Poor	Statistical analysis		
					*1	Ratio of Excellent *2	Ratio of Excellent + Good *2
Single infection	MLX	6	11	25	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	6	6	20	$Z_0=0.0564$	$X^2=0.0391$	$X^2=0.0004$
Mixed infection	MLX	0	0	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	1	8	$Z_0=1.1652$	$P_0=0.9167$	$P_0=0.5893$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 10 Overall clinical efficacy of MLX and NA by existence of indwelling catheter

		Excellent	Good	Poor	Statistical analysis		
					*1	Ratio of Excellent *2	Ratio of Excellent + Good *2
Indwelling	MLX	0	3	8	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	1	9	$Z_0=0.9308$	$P=1.0000$	$P_0=0.6617$
Not indwelling	MLX	6	8	22	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	8	6	19	$Z_0=0.4712$	$X^2=0.2323$	$X^2=0.0028$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 11 Overall clinical efficacy of MLX and NA by site of infection

		Excellent	Good	Poor	Statistical analysis		
					*1	Ratio of Excellent *2	Ratio of Excellent + Good *2
Kidney	MLX	0	1	6	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	1	2	4	$Z_0=1.1282$	$P_0=1.0000$	$P_0=0.5594$
Bladder	MLX	6	8	16	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	7	4	16	$Z_0=0.1338$	$X^2=0.0468$	$X^2=0.0334$
Prostatic bed	MLX	0	2	8	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	1	8	$Z_0=0.4518$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 12 Overall clinical efficacy of MLX and NA by type of infection

					Statistical analysis		
		Excellent	Good	Poor	*1	Ratio of Excellent *2	Ratio of Excellent + Good *2
group	MLX	0	3	6	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	6	$Z_0=1.4427$	$P_0=1.0000$	$P_0=0.3692$
I group	MLX	0	3	4	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	5	$Z_0=1.5105$	$P_0=1.0000$	$P_0=0.3182$
I group	MLX	0	0	4	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	1	2	1	$Z_0=1.8333$	$P_0=1.0000$	$P_0=0.1429$
I group	MLX	6	5	11	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	5	4	8	$Z_0=0.1689$	$P_0=1.0000$	$X^2=0.0198$
I group	MLX	0	0	2	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	1	3	$Z_0=0.3536$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
I group	MLX	0	0	3	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	0	5	$Z_0=0.8183$	$P_0=0.9333$	$P_0=0.9333$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 13 Overall clinical efficacy of MLX and NA by chronic cystitis and chronic pyelonephritis

					Statistical analysis		
		Excellent	Good	Poor	*1	Ratio of Excellent *2	Ratio of Excellent + Good *2
ronic cystitis	MLX	6	10	24	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	7	5	25	$Z_0=0.4236$	$X^2=0.0238$	$X^2=0.2049$
ronic pyelonephritis	MLX	0	1	6	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	1	2	3	$Z_0=1.3195$	$P_0=0.9231$	$P_0=0.4336$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 14 Effects of MLX and NA on pyuria

					Statistical analysis		
		Cleared	Decreased	Unchanged	*1	Ratio of Cleared *2	Ratio of Cleared + Decreased *2
IX	(36.2%)	13(27.7%)	4	30	N.S.	N.S.	N.S.
	(48.8%)	17(39.5%)	4	22	$Z_0=1.2478$	$X^2=0.9407$	$X^2=1.0034$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test

において、正常化、改善、不変の症例分布に有意の差は認められず、また正常化率および正常化+改善率にも有意の差は認められなかった。
次に、単独・混合感染別に検討した結果を Table 15 に、留置カテーテルの有無別に検討した結果を Table 16

に、感染部位別に検討した結果を Table 17 に、疾患病態群別に検討した結果を Table 18 に、UTI 診断名別に検討した結果を Table 19 に示したが、いずれも両群間において、正常化、改善、不変の症例分布に有意の差は認められず、また正常化率および正常化+改善率にも有

Table 15 Effects of MLX and NA on pyuria by single and mixed infection

					Statistical analysis		
					*1	Ratio of Cleared *2	Ratio of Cleared + Decreased *2
Single infection	MLX	13	4	25	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	15	2	15	$Z_0=1.2480$	$X^2=1.3393$	$X^2=0.7161$
Mixed infection	MLX	0	0	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	2	7	$Z_0=1.4175$	$P_0=0.9167$	$P_0=0.3626$

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 16 Effects of MLX and NA on pyuria by existence of indwelling catheter

					Statistical analysis		
					*1	Ratio of Cleared *2	Ratio of Cleared + Decreased *2
Indwelling	MLX	2	1	8	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	1	7	Z ₀ =0.0888	P ₀ =1.0000	P ₀ =1.0000
Not indwelling	MLX	11	3	22	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	15	3	15	Z ₀ =1.3297	X ² =1.0549	X ² =1.1259

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 17 Effects of MLX and NA on pyuria by site of infection

					Statistical analysis		
					*1	Ratio of Cleared *2	Ratio of Cleared + Decreased *2
Kidney	MLX	2	0	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	3	0	4	Z ₀ =0.4607	P ₀ =1.0000	P ₀ =1.0000
Bladder	MLX	10	3	17	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	13	1	13	Z ₀ =0.8730	X ² =0.7534	X ² =0.1425
Prostatic bed	MLX	1	1	8	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	1	3	5	Z ₀ =0.9469	P ₀ =1.0000	P ₀ =0.5170

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

意の差は認められなかった。

3) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果を Table 20 に示した。すなわち MLX 投薬群では、陰性化 10 例 (21.3%)、陰性化+減少 11 例 (23.4%)、菌交代 11 例 (23.4%)、不変 25 例 (53.2%)、NA 投薬群では、陰性化 10 例 (23.3%)、陰性化+減少 11 例 (25.6%)、菌交代 13 例 (30.2%)、不変 19 例 (44.2%) であった。両群間において、陰性化、減少、菌交代、不変の症例分布に有意の差は認められず、また陰性化率および陰性化+減少率にも有意の差は認められなかった。

次に、単独・混合感染別に検討した結果を Table 21 に、留置カテーテルの有無別に検討した結果を Table 22 に、感染部位別に検討した結果を Table 23 に、疾患病態群別に検討した結果を Table 24 に、UTI 診断名別に検討した結果を Table 25 に示したが、いずれも両群間において、陰性化、減少、菌交代、不変の症例分布に有意の差は認められず、また陰性化率および陰性化+減少率にも有意の差は認められなかった。

また、MLX および NA の各分離菌に対する細菌学的効果をまとめると Table 26 に示すようになる。すなわち MLX 投薬群では、投薬前分離菌 52 株中 24 株 (46.2

Table 18 Effects of MLX and NA on pyuria by type of infection

					Statistical analysis		
		Cleared	Decreased	Unchanged	*1	Ratio of Cleared *2	Ratio of Cleared + Decreased *2
c group	MLX	2	1	6	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	0	4	$Z_0=0.0711$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
d group	MLX	1	1	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	1	4	$Z_0=0.3207$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
l group	MLX	1	0	3	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	0	2	$Z_0=0.5123$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
s group	MLX	9	2	11	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	11	1	5	$Z_0=1.4125$	$X^2=1.3255$	$P_0=0.3335$
1 group	MLX	0	0	2	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	1	3	$Z_0=0.3536$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
1 group	MLX	0	0	3	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	1	4	$Z_0=1.1269$	$P_0=0.9333$	$P_0=0.5833$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 19 Effects of MLX and NA on pyuria by chronic cystitis and chronic pyelonephritis

					Statistical analysis		
		Cleared	Decreased	Unchanged	*1	Ratio of Cleared *2	Ratio of Cleared + Decreased *2
chronic cystitis	MLX	11	4	25	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	14	4	19	$Z_0=1.0171$	$X^2=0.5247$	$X^2=0.5734$
chronic pyelonephritis	MLX	2	0	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	3	0	3	$Z_0=0.6761$	$P_0=0.8252$	$P_0=0.8252$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test and FISHER's exact test

Table 20 Effects of MLX and NA on bacteriuria

					Statistical analysis		
		El.	Sup.	Rep.	Un.	*1	Ratio of El. + Sup. *2
MLX	10(21.3%)		1	11	25	N.S.	N.S.
NA	10(23.3%)		1	13	19	$Z_0=0.6952$	$X^2=0.0008$

*1 WILCOXON's sum of order test
*2 X^2 test
El.; Eliminated, Sup.; Suppressed, Rep.; Replaced, Un.; Unchanged

%) が消失, 28 株が存続し, NA 投薬群では, 投薬前分離菌 54 株中 33 株 (61.1%) が消失, 21 株 (38.9%) が存続した。両群間において, 分離菌の消失率には有意の差は認められなかった。なお菌種別消失率を両群間で比較してみると, MLX 投薬群では, *E. coli* 17 株中 9 株 (52.9%), *Pseudomonas* spp. 10 株中 2 株 (20.0%), *Proteus* spp. 8 株中 6 株 (75.0%), *Klebsiella* spp. 6 株中 2 株 (33.3%), NA 投薬群では, *E. coli* 20 株中 12 株 (60.0%), *Pseudomonas* spp. 12 株中 8 株 (66.7%), *Proteus* spp. 5 株中 4 株 (80.0%), *Klebsiella* spp. 4 株中 1 株 (25.0%) がそれぞれ消失していたが, いずれも消失率に有意の差は認められなかった。投薬後出現菌については, MLX 投薬群では 16 例 (34.0%) に 20 株, NA 投薬群では 21 例 (48.8%) に 24 株認められた。投

Table 21 Effects of MLX and NA on bacteriuria with single and mixed infection

		El.	Sup.	Rep.	Un.	Statistical analysis		
						*1	Ratio of El. *2	Ratio of El. + Sup. *2
Single infection	MLX	10	1	10	21	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	8	1	8	15	$Z_0=0.2417$	$X^2=0.0241$	$X^2=0.0062$
Mixed infection	MLX	0	0	1	4	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	0	5	4	$Z_0=1.5605$	$P_0=0.9167$	$P_0=0.9167$

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

El. ; Eliminated, Sup. ; Suppressed, Rep. ; Replaced, Un. ; Unchanged

Table 22 Effects of MLX and NA on bacteriuria by existence of indwelling catheter

		El.	Sup.	Rep.	Un.	Statistical analysis		
						*1	Ratio of El. *2	Ratio of El. + Sup. *2
Indwelling	MLX	0	0	6	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	5	5	$Z_0=0.1626$	$P=1.0000$	$P=1.0000$
Not indwelling	MLX	10	1	5	20	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	10	1	8	14	$Z_0=0.7950$	$X^2=0.0012$	$X^2=0.0001$

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

El. ; Eliminated, Sup. ; Suppressed, Rep. ; Replaced, Un. ; Unchanged

Table 23 Effects of MLX and NA on bacteriuria in various sites of infection

		El.	Sup.	Rep.	Un.	Statistical analysis		
						*1	Ratio of El. *2	Ratio of El. + Sup. *2
Kidney	MLX	0	0	2	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	1	1	3	$Z_0=1.3534$	$P_0=0.4615$	$P_0=0.1923$
Bladder	MLX	9	0	8	13	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	8	0	8	11	$Z_0=0.1024$	$X^2=0.0673$	$X^2=0.0673$
Prostatic bed	MLX	1	1	1	7	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	4	5	$Z_0=0.1909$	$P_0=1.0000$	$P_0=0.5263$

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

El. ; Eliminated, Sup. ; Suppressed, Rep. ; Replaced, Un. ; Unchanged

薬後出現菌の約半数は *Streptococcus faecalis* で、MLX 投薬群では 11 株 (55.0%)、NA 投薬群では 12 株 (50.0%) 認められたが、*Streptococcus faecalis* を含め出現率には両群間に有意の差は認められなかった。

4) 担当医による有用性判定

担当医による有用性判定の結果を Table 27 に示した。すなわち MLX 投薬群では、有用性あり 20 例 (42.6%)、有用性なし 27 例 (57.4%)、NA 投薬群では、有用性あり 24 例 (55.8%)、有用性なし 19 例 (44.2%)

で、両群間に有意の差は認められなかった。

4. 副作用

副作用については、除外、脱落例を含めて可能な限り追跡検討した。他覚症状は、MLX 投薬群では、投薬された全症例 89 例について検討したが、NA 投薬群では、患者が来院しなかったため服薬状況、副作用の発現などが確認できず脱落例として取り扱った 1 例を除く 86 例について検討した。臨床検査は、投薬開始前および終了後に可能な限り施行し、投薬前後とも検査が施行さ

Table 24 Effects of MLX and NA on bacteriuria in various types of infection

		El.	Sup.	Rep.	Un.	Statistical analysis		
						*1	Ratio of El. *2	Ratio of El. + Sup. *2
group	MLX	0	0	5	4	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	2	4	$Z_0=0.7485$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
d group	MLX	2	1	1	3	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	2	3	$Z_0=0.9631$	$P_0=0.6364$	$P_0=0.3182$
l group	MLX	0	0	0	4	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	1	0	1	$Z_0=1.8333$	$P_0=0.4286$	$P_0=0.1429$
1 group	MLX	8	0	4	10	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	6	0	4	7	$Z_0=0.1067$	$X^2=0.0716$	$X^2=0.0716$
1 group	MLX	0	0	1	1	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	0	0	3	1	$Z_0=0.2795$	$P_0=1.0000$	$P_0=1.0000$
1 group	MLX	0	0	0	3	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	0	2	3	$Z_0=1.4233$	$P_0=0.9333$	$P_0=0.9333$

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

El. ; Eliminated, Sup. ; Suppressed, Rep. ; Replaced, Un. ; Unchanged

Table 25 Effects of MLX and NA on bacteriuria in chronic cystitis and chronic pyelonephritis

		El.	Sup.	Rep.	Un.	Statistical analysis		
						*1	Ratio of El. *2	Ratio of El. + Sup. *2
ronic cystitis	MLX	10	1	9	20	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	8	0	13	16	$Z_0=0.1977$	$X^2=0.0065$	$X^2=0.1111$
ronic pyelonephritis	MLX	0	0	2	5	N.S.	N.S.	N.S.
	NA	2	1	0	3	$Z_0=1.1443$	$P_0=0.3846$	$P_0=0.1399$

*1 WILCOXON's sum of order test

*2 X^2 test and FISHER's exact test

El. ; Eliminated, Sup. ; Suppressed, Rep. ; Replaced, Un. ; Unchanged

た MLX 投薬群 59 例, NA 投薬群 53 例について検討した。

1) 自他覚症状

副作用と考えられた自他覚症状をまとめると Table 28 示すようになる。すなわち, MLX 投薬群では 5 例 (8.6%), NA 投薬群では 9 例 (10.5%) に認められた。両群間の自他覚症状発現率には有意の差は認められなかった。自他覚症状の内訳は Table 29 に示したが, 両群とも胃腸症状が多く, MLX 投薬群では 5 例中 2 例, NA 投薬群では 9 例中 4 例であった。副作用出現のため投薬を中止した症例は, MLX 投薬群では 1 例 (1.7%), NA 投薬群では 3 例であった。前群の 1 例は腹痛, 嘔吐, 食欲不振のため患者自身が服薬を中止した例で, 中止後は軽快した。後群の 3 例中 1 例は視覚異常 (まぶしい, 色の識別困難) を訴え, 1 例は上腹部痛, 悪心を

訴え, 1 例はかなり高度のめまいを訴えた例であるが, いずれも投薬中止により軽快した。

2) 臨床検査値異常

副作用と考えられた臨床検査値異常をまとめると, Table 30 に示すようになる。すなわち, MLX 投薬群, NA 投薬群ともに 2 例 (それぞれ 3.4%, 3.8%) に検査値異常が認められたが, 両群間の異常値発現率には有意の差は認められなかった。検査値異常の内訳は Table 31 に示したが, 両群とも BUN の上昇および血清クレアチニン値の上昇例であり, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値の上昇例は認められなかった。

なお, MLX 投薬群で, BUN および血清クレアチニン値の上昇が認められた 1 例は基礎に腎機能障害があり, この検査値異常が基礎疾患に由来している可能性もあるが, 薬剤の影響も否定できないことから副作用として採

Table 26 Bacteriological responses

Isolates	MLX			NA			Statistical analysis *	
	Er.	Per.	App.	Er.	Per.	App.	Ratio of Er.	Ratio of App.
<i>E. coli</i>	9 (52.9%)	8	2	12 (60.0%)	8	2	N.S. $X^2=0.0098$	N.S. $P_0=1.0000$
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0	0	2	1	0	} N.S. $P_0=0.0759$	N.S. $P_0=0.8608$
<i>aeruginosa</i>	1	8	2	6	3	1		
<i>Proteus mirabilis</i>	4	2	0	2	1	0	} N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=0.4017$
<i>rettgeri</i>	1	0	1	0	0	0		
<i>vulgaris</i>	1	0	1	1	0	0		
<i>morganii</i>	0	0	0	1	0	0		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4	0	1	3	1	} N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=1.0000$
<i>ozaenae</i>	1	0	0	0	0	0		
<i>Serratia marcescens</i>	1	5	0	2	4	3	N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=0.3056$
<i>Erwinia herbicola</i>	0	1	3	4	1	0	N.S. $P_0=0.6666$	N.S. $P_0=0.1722$
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	0	0	2	N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=0.5835$
<i>Hafnia alvei</i>	2	0	0	1	0	0	N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=1.0000$
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	1	0	0	N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=1.0000$
<i>Achromobacter</i> sp.	1	0	0	0	0	0	N.S. $P_0=1.0000$	N.S. $P_0=1.0000$
<i>Streptococcus faecalis</i>	0	0	11 (55.0%)	0	0	12 (50.0%)		N.S. $X^2=0.0008$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	0	0	0	2		N.S. $P_0=0.5835$
GPC	0	0	0	0	0	1		N.S. $P_0=1.0000$
Total	24 (46.2%)	28	20	33 (61.1%)	21	24	N.S. $X^2=1.8204$	

Er. ; Eradicated Per. ; Persisted App. ; Appeared after treatment
* X^2 test and FISHER's exact test

Table 27 Evaluation of usefulness

	Useful	Not useful	Statistical analysis *
MLX	20(42.6%)	27	N.S. $X^2=1.0941$
NA	24(55.8%)	19	

* X^2 test

用した。

考 按

今回われわれは、経口抗菌剤である MLX の有効性ならびに安全性を評価する目的で、慢性複雑性 UTI を対象とし、NA を比較対照薬剤とした二重盲検法による本剤の有用性について検討した。

MLX 投薬総症例数は 89 例、NA 投薬総症例数は 87 例であったが、除外、脱落例を除いた解析対象症例数は、それぞれ 47 例、43 例であった。なおグラム陽性菌感染症例を除外症例として取り扱ったのは、*in vitro* の抗菌力から判断して、両薬剤ともグラム陰性菌を有効適

応菌種とするものであり、本試験ではグラム陰性菌感染症例だけを比較検討の対象とするほうが妥当であるとの効果判定委員会の決定によるものである。

ちなみにグラム陽性菌感染症例を解析対象に含めた場合の総合臨床効果を検討すると、MLX 投薬群 70 例では、著効 6 例 (8.6%)、有効 12 例 (17.1%) であり、NA 投薬群 68 例では、著効 13 例 (19.1%)、有効 8 例 (11.8%) であった。両群間において、著効、有効、無効の症例分布に有意の差は認められず、また著効率および著効を含めた有効率にも有意の差は認められなかった。

投薬量は MLX 1 日 1.5g、NA 1 日 3g とし、投薬期間を 5 日間とした総合臨床効果を解析対象症例について有効率でみると、MLX 投薬群 36.2%、NA 投薬群 34.9% となり両群間に有意の差は認められなかった。また膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果についても比較検討したが、両群間に有意の差は認められなかった。これらの効果について、単独・混合感染別、留置カテー

Table 28 Side effects (Clinical symptoms)

	Cases evaluated for side effects	Appeared cases	Ratio of appearance	Statistical analysis *
MLX	89	5	5.6%	N.S. P=0.3671
NA	86	9	10.5%	

* FISHER's exact test

Table 29 Clinical symptoms observed as side effects

Sex Age		MLX	Sex Age		NA
M.	71	Headache, vertigo	M.	51*	Abnormality of optic sense
M.	61	Headache	M.	70	Rash
M.	60	Anorexia	M.	49	Diarrhea
F.	55*	Abdominal pain, vomiting, anorexia	M.	83*	Upper abdominal pain, nausea
M.	84	Itching	F.	64	Heavy headedness
			F.	63	Anorexia
			M.	48**	Vertigo
			M.	66	Abdominal pain, anorexia
			F.	65	Itching

* Drop-out case (discontinuation due to side effect)

** Excluded case (pyuria less than 10 cells/hpe , discontinuation due to side effect)

Table 30 Side effects (Laboratory findings)

	Cases evaluated for side effects	Appeared cases	Ratio of appearance	Statistical analysis *
LX	59	2	3.4%	N.S. P=1.0000
A	53	2	3.8%	

* FISHER's exact test

Table 31 Laboratory findings observed as side effects

Sex Age		MLX	Sex Age		NA
M.	85*	BUN 20→32, S-Cr. 0.61→2.33	M.	82	BUN 16→28
M.	68	BUN 16.5→24.2	M.	74	BUN 18.8→30.8, S-Cr. 1.0→1.4

This patient was complicated with renal insufficiency and the abnormality of laboratory data could be suspected to be based on the complicated disease.

BUN; mg/dl S-Cr.; mg/dl

の有無別, 感染部位別, 疾患病態群別, UTI 診断名に層別して比較検討したが, いずれも両群間に有意の差は認められなかった。担当医の判定による有用性についても比較検討したが, 両群間に有意の差は認められなかった。

以上の成績から, 慢性複雑性 UTI に対する MLX の臨床効果は, MLX 1 日投薬量 1.5g で NA 投薬量 3g の場合とほぼ同等であることが確認されたといえよう。

前述したように MLX の臨床成績は第 24 回日本化学療法学会東日本支部総会で報告されている¹⁾。その中で,

慢性複雑性 UTI に対する本剤の臨床効果を有効率でみると 45.0% (151 例中 68 例) であり、今回のわれわれの成績をやや上まわっている。患者特性、投薬量、投薬期間などが一定していない全国集計成績とわれわれの成績を一律に比較することは危険ではあるが、両者間には著効、有効、無効の症例分布に有意の差は認められず、また著効率および著効を含めた有効率にも有意の差は認められなかった。

副作用と考えられた自他覚症状の発現率は、MLX 投薬群で 5.6%、NA 投薬群で 10.5% であり、MLX 投薬群がやや低頻度であった。両群とも症状の約 40% は胃腸症状であり、そのため投薬を中止した例は MLX 投薬群に 1 例、NA 投薬群に 3 例認められたが、いずれも投薬中止後に軽快しており重篤なものは認められなかった。

肝、腎機能検査では、両群とも 2 例に BUN、血清クレアチニン値の軽度上昇が認められただけであった。なお MLX の全国集計¹⁾の副作用発現頻度は 7.2% であり、今回の成績を上まわっていた。以上のことから内服剤としての本剤の安全性は充分信頼できるものと考えられた。

ま と め

経口抗菌剤である Miloxacin の有効性、安全性を客観的に評価する目的で、慢性複雑性尿路感染症を対象とし、Nalidixic acid を対照薬剤として比較検討した。投薬量は MLX 1 日 1.5g、NA 1 日 3g、投薬期間は 5 日間とした。総投薬症例数は 176 例で、除外 79 例、脱落 7 例を除く MLX 投薬群 47 例、NA 投薬群 43 例の計 90 例が効果判定、有用性判定の対象とされた。患者特性は、両群間に有意の差は認められず、その均一性が認められた。両群の解析結果から以下の成績が得られた。

1) 総合臨床効果を有効率でみると、MLX 投薬群

36.2%、NA 投薬群 34.9% で、両群間に有意の差は認められなかった。

2) 膿尿に対する効果を正常化+改善率でみると、MLX 投薬群 36.2%、NA 投薬群 48.8% で、両群間に有意の差は認められなかった。

3) 細菌尿に対する効果を陰性化+減少率でみると、MLX 投薬群 23.4%、NA 投薬群 25.6% で、両群間に有意の差は認められなかった。また細菌学的効果を分離菌の消失率でみると、MLX 投薬群 46.2%、NA 投薬群 61.1% で、両群間に有意の差は認められなかった。投薬後出現菌についての検討でも、両群間に有意の差は認められなかった。

4) 有用性については、MLX 投薬群で 42.6%、NA 投薬群で 55.8% が担当医により有用性ありと判定されたが、両群間に有意の差は認められなかった。

5) 副作用と考えられた自他覚症状は、MLX 投薬群で 5 例 (5.6%)、NA 投薬群で 9 例 (10.5%) に認められ、そのため投薬を中止した例は MLX 投薬群で 1 例、NA 投薬群で 3 例であったが、いずれも投薬中止後軽快した。臨床検査異常は、両群とも 2 例に BUN の上昇、血清クレアチニン値の上昇が認められただけであった。

文 献

- 1) 第 24 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、AB-206、札幌、1977
- 2) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。第 25 回日本化学療法学会総会(演)、岐阜、1977
- 3) 日科技連官能検査委員会(編)：官能検査ハンドブック、日科技連出版社(株)、東京、1973
- 4) 小西井望、五島瑤智子、中沢昭三、紺野昌俊、三橋進、松本文夫、中山一誠、清水喜八郎、岡本綾子：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974

DOUBLE-BLIND TRIAL OF MILOXACIN AND NALIDIXIC ACID IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, KIMIOMI MIYAZAKI and KYOICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

MICHIO OHTAKI
Department of Urology, Noto General Hospital

IKUO MIKAWA and EINOSUKE NAKASHITA
Department of Urology, Koseiren Takaoka General Hospital

TETSUSABURO MIYAGI, TAKAHIRO HAGINAKA and AKIRA OKASHO
Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

MANABU TAKANO

Department of Urology, Naruwa General Hospital

KATSUSUKE NAITO and TADAO UCHIBAYASHI

Department of Urology, Komatsu Municipal General Hospital

SATOSHI KOSAKA and TADASHI TAYA

Department of Urology, Maizuru Kyosai Hospital

KUNITOMO WATANABE, KAZUE UENO and SHOICHIRO SUZUKI

Department of Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

Controller

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Sciences,

Faculty of Medicine, University of Tokyo

Miloxacin (MLX), a new synthetic antibacterial agent, was compared to nalidixic acid (NA) for the treatment of chronic complicated urinary tract infections in a double-blind trial.

The daily dose of MLX was one half of NA, and the patients were treated with either 1.5g of MLX or 3.0g of NA for 5 days.

Of 176 patients studied, 79 were excluded and 7 were dropped out from the analysis of evaluation. In other patients completed the study; 47 received MLX and 43 NA.

The results obtained were as follows:

- 1) The effective ratio of chronic complicated urinary tract infections in the MLX group was 36.2% and 34.9% in the NA group. There was no significant difference in the clinical efficacy of both drugs.
- 2) The responses on pyuria were effective in 36.2% of the MLX group and in 48.8% of the NA group. The difference was not statistically significant.
- 3) The effects of both drugs on bacteriuria were similar and there was no significant difference between them.
- 4) The bacteriological responses on the clinical isolates showed no statistical difference in the ratio of eradication of both drugs; the eradication of 46.2% in the MLX group and 61.1% in the NA group.
- 5) Clinical usefulness of both drugs was evaluated on each patient by each attending doctor, and 56.6% of the patients was evaluated as useful in the MLX group and 55.8% in the NA group. There was no significant difference in the usefulness of both drugs.
- 6) Clinical symptoms as side effects were observed in 5 patients of those receiving MLX (5.6%) and 9 receiving NA (10.5%).

No major abnormalities of laboratory data due to the drug therapy were observed except for increase of BUN values occurring in each one patient and increase of BUN and serum creatinine values in each one patient of both groups.

The incidence of side effects showed no significant difference between the two groups.

7) These results suggest that MLX seems to be a useful substitutive drug to NA in the treatment of chronic complicated urinary tract infections.