

女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response
に関する研究：Miloxacin における検討

熊本悦明・西尾 彰・丹田 均・酒井 茂

札幌医科大学泌尿器科

水戸部 勝幸

酒田市立病院泌尿器科

疋田 政博

釧路赤十字病院泌尿器科

本間 昭雄・青山 龍生

旭川赤十字病院泌尿器科

田宮 高宏・高塚 慶次

砂川市立病院泌尿器科

島村 昭吾・大西 茂樹

札幌通信病院泌尿器科

寺田 雅生

苫小牧王子総合病院泌尿器科

児玉 直彦・加藤 修爾

市立室蘭総合病院泌尿器科

鳥居 恒明・藤田 征隆

函館五稜郭病院泌尿器科

三宅 浩次

(コントローラー)

札幌医科大学公衆衛生学教室

(昭和 54 年 11 月 12 日受付)

女子急性単純性膀胱炎に対する Miloxacin の治療効果の dose response 的検討を二重盲検法により行った。

(1) 総合臨床効果(有効率)は 1,000mg/day 群 89.2%, 500mg/day 群 81.8%, 250mg/day 群 74.4%, 125 mg/day 群 42.1% であった。また、起炎菌をグラム陰性桿菌に限定すると、1,000 mg/day 群は他 3 群に比較して総合臨床効果が有意に高く、臨床上の使用量として 1,000 mg/day が妥当と推定された。

(2) Miloxacin 1 日投与量の 1 回分を服用したときの尿中濃度(尿量 1 mg/min に補正)は平均値の range が 250 mg : 12.6~23.8 μ g/ml, 125 mg : 3.5~8.4 μ g/ml, 62.5 mg : 3.1~5.7 μ g/ml, 31.25 mg : 0.8~2.3 μ g/ml であった。これらの尿中濃度と、それぞれの投与量群別の細菌尿に対する効果とでプロットした曲線を描き、それと本試験対象症例から分離した尿中細菌群の MIC 累積率曲線とを比較すると、両者がほぼ相同的曲線であることが判明した。また、MIC 累積率曲線を 2 管分高濃度側に移動させると両曲線がほぼ重なる。言い換えれば、MIC にある係数を乗じて対象菌群の MIC 累積率曲線を描くと、薬剤の尿中濃度の有効率で描く曲線とが一致することを示された。

序 文

女子急性単純性膀胱炎は容易に採取できる尿の検索で炎症部の状態を比較的正確にチェックでき、しかも治療によく反応するため、抗菌剤の治療効果を検討する際の格好の検討疾患とされている。そのため本疾患の治療学的な研究はいろいろな立場から行われており、治療と関連した興味深いデータがかなり蓄積されつつある。

その資料に基づき、最近本邦では泌尿器科医のグループである UTI 研究会により、治療薬剤に対する反応を同一基準で判定し得るような1つの判定基準¹⁾が提案されており、その統一された薬剤治療効果判定を用いて、各種抗菌剤の薬効を比較判定できるようになってきた。

ところで、強力な抗菌作用を持つ薬剤は、いわゆる常用量投与すると、特別な場合を除きその薬剤の尿中濃度は起炎菌の MIC を大きく上回っている。治療対照を女子急性単純性膀胱炎とすると、疾患そのものも易治癒性であることから非常に高い有効率となり、そのような有効薬剤を2種選び有効率を比較検討する場合、有効率がほとんど maximum に達しているような常用量投与のレベルでは、かなり詳細にデータを分析しても両者の有意差を見出すことは難しい。

そこで我々は、薬剤の有効率曲線が plateau になる前の投与量、すなわち、かなり少投与量の段階で治療効果を判定し、薬剤の有効率の dose response 曲線を描くことで、生体における臨床的抗菌力を検討すべきであるという考えをもっている。そして実際にいくつかの薬剤

について dose response 曲線を描き興味ある知見を得ている²⁾。

今回、大正製薬(株)および住友化学工業(株)の共同開発による Miloxacin (MLX)³⁾ (Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid および Cinoxacin の類縁化合物で構造式は Fig. 1 に示す) について、女子急性単純性膀胱炎治療における有効性を検討する機会を得たので、有効性の dose response 的検討を行ってみた。

本剤はグラム陰性桿菌にとくに強い抗菌力を有することが知られており⁴⁾、著者らも各種尿路感染症において1日 1,000mg 投与で良好な成績を得ているので⁵⁾、1日投与量を 1,000mg およびそれ以下の 500mg, 250mg, 125mg の4段階にして二重盲検試験を施行した。

その臨床成績について、薬剤の投与量とその有効性および安全性との相関を中心に分析検討したところを報告する。

対象と方法

(1) 対象

昭和 52 年 4 月から同年 9 月までに札幌医科大学および関連 8 施設の泌尿器科外来を受診した女子急性単純性膀胱炎患者 211 例を対象として治療した。

対象患者条件は、排尿痛その他を主訴とする 16~59 才の女子で、発症から 2 週間以内で他薬剤を服用していない急性単純性症例である。さらに尿所見で、①尿沈渣検鏡所見 (400 倍視野) で膿尿が 10 コ/hpf 以上、②尿中細菌数が 10^4 コ/ml 以上という条件で満たすものである。さらに下記に該当しない患者を厳格に選んだ。

- ① 妊婦および授乳中の患者
- ② NA, PA による副作用発現の既往のある患者
- ③ 著明な腎あるいは肝障害を有する患者

(2) 投与薬剤および投与方法

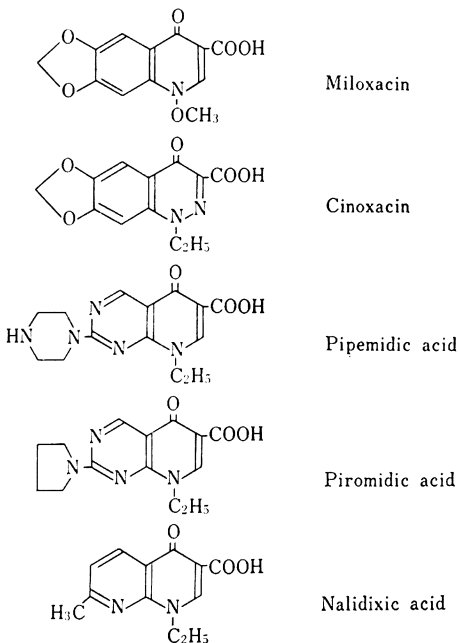
投与量は臨床効果の相関を検討するため、投与量は高投与量群を Miloxacin 1,000 mg/day とし、以下その 1/2 量群, 1/4 量群, 1/8 量群の 4 群に分けた。

試験薬剤は、Miloxacin 250 mg, 125 mg, 62.5 mg, 31.25 mg 含有カプセルを使用し、1日 4 回毎食後および就寝前に内服させた。

投与期間は UTI 薬効評価基準¹⁾に準じ、3日間とした。なお、投与期間中は、抗菌剤、消炎剤、胃腸薬など治療効果あるいは副作用に影響を及ぼす薬剤は併用禁止とした。また、投与中重篤な副作用が発現した場合、症状が悪化した場合および医師が必要と認めた場合は投与中止することにした。

試験薬剤の外観、包装、定性、定量試験、性状、重量、崩壊度、溶出性などの製剤学的試験は、コントローラーにより無作為に割付けられたサンプルを用いて、城西

Fig. 1 Chemical structure



大学薬剤学教室（灘井種一教授）で行われ、被験薬としての妥当性が確認された。

なお、薬剤の割付けは、コントローラー（札幌医科大学公衆衛生学教室 三宅浩次教授）が無作為に4群の割付けを行い、9組 252 症例分の分包を作成した。

（3）観察項目

自覚症状としては排尿痛、頻尿、残尿感等を記録した。なお、患者にも自覚症状記入用カードを渡し、詳細に経過を記入させた。

尿所見としては蛋白、赤血球、白血球、細菌について検査し、記載はすべて UTI 薬効評価基準に従った。

尿中分離菌は各研究機関において同定および菌数計算した。これら分離菌を札幌医科大学泌尿器科教室に集め、Miloxacin に対する MIC を日本化学療法学会標準法⁹⁾により測定した。

各項目について、投与開始前および投与終了時あるいはその翌日に観察、検査した。

副作用が発現した場合、その種類、程度、発現日、処置および経過を明記し、消失するまで観察した。

（4）症例の取扱い

試験終了後、4名から成る判定委員会（熊本悦明、西尾 彰、田宮高宏、島村昭吾）が UTI 薬効評価基準（第1版）¹⁾に従って、除外、脱落および臨床効果の判定を行い、さらに各施設代表者によって、キー・コードが開かれる前に上記判定を再確認した。なお、安全性の評価についてはデータの完全欠落症例だけ除き、その他の症例はすべて評価対象とした。

（5）臨床成績の解析

解析方法は χ^2 検定法、MANN-WHITNEY の U test、KRUSKAL WALLIS の H test により検定した。また、

Table 1 Distribution of clinical cases

Dose (mg/day)		1000	500	250	125	Total	
Total numbers of cases		54	53	53	51	211	
No. of cases evaluated for clinical efficacy		37	33	39	38	147	
No. of excluded cases		13	11	13	12	49	
Contents	Violation of age	1	0	1	1	3	
	Passed more 2 weeks after onset	1	0	1	1	3	
	WBC less than 10 cells/HPF	1	1	0	0	2	
	Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml	≤10 ³	3	2	1	0	6
		(-)	5	1	4	2	12
		Unknown	1	0	2	1	4
	No visit on the observation day		1	7	4	7	19
		after 2 days	1	4	3	4	12
		after 5 days	0	0	1	3	4
		after 6 days	0	1	0	0	1
after 11 days		0	1	0	0	1	
after 12 days	0	1	0	0	1		
No. of drop-out cases		4	9	1	1	15	
Contents	Not visited the hospital	4	7	1	1(1)	13*(1)	
	Discontinued administration	0	2**	0	0	2	

* () Changed hospital due to aggravation. The other cases not visited the hospital due to improvement.

** Changed drugs due to fever caused by pyelonephritis.

Table 16 の薬効評価判定因子および総合臨床効果との相関関係については、各因子内のカテゴリーを等間隔とみなして相関係数を求めた。なお、統計的な考察は、有意水準 5%で行った。

治療成績

(1) 症例内訳と薬効評価対象症例の背景

投与症例の内訳を Table 1 にまとめた。治療開始前に決めた条件に合わないものを厳格に除外したため総症例 211 例中、諸条件を満たし薬効判定可能とされた症例はその 70% にあたる 147 例であった。

なお、除外例中 2 日目に来院のため 3 日目判定を行えず除外したもの (12 例) のほとんどが有効例 (9 例: 1,000 mg 群→1 例, 500 mg 群→4 例, 250 mg 群→3 例, 125 mg 群→1 例) で、無効例は 125 mg 群の 3 例であった。

また、初診時以後来院せずデータのとれなかったもの 13 例を後日調査したところ、症状軽快したことが理由であったもの 12 例 (1,000 mg 群 4 例, 500 mg 群 7 例, 50 mg 群 1 例) 軽快せず転医していたものが 1 例 (125 mg 群) であった。このような脱落例はもちろん本検討に加えなかったが、正確に来院してデータがとれていれば投与量の多い群の有効度をより高くする結果になっていたのではないかと考えている。

薬効評価対象症例の背景を Table 2 に示した。各薬剤投与群間で、背景上統計学的有意差は認められなかった。

なお、各種自覚症状の発現頻度を Fig. 2 に示した。排

Table 2 Backgrounds of cases studied

Dose (mg/day)		1000	500	250	125	Total
Numbers of cases		37	33	39	38	147
Age	16~19	1	1	0	0	2
	20~29	14	16	13	12	55
	30~39	11	5	13	9	38
	40~49	9	8	10	7	34
	50~59	2	3	3	10	18
Days after onset	0~3	24	24	26	26	100
	4~7	11	5	11	11	38
	8~14	2	4	2	1	9
Subjective symptom	#	9	9	8	10	36
	+	23	22	26	20	91
	+	5	2	5	8	20
Pyuria	#	17	15	15	13	60
	+	11	7	13	12	43
	+	9	11	11	13	44

N.S. (χ^2 test)

Fig. 2 Incidence of subjective symptoms

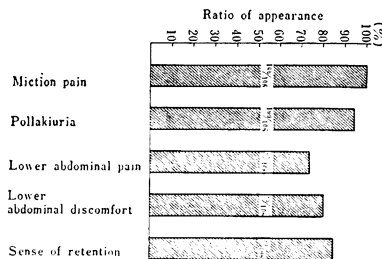


Table 3 Urinary levels of Miloxacin after single oral administration to healthy volunteers (non-fasting)

Dose (mg)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)			Recovery (%)
	0-2hr	2-4hr	4-6hr	
250*	18.4±7.2	26.6±8.5	17.3±7.2	2.7
125**	3.2±0.2	9.1±1.8	3.7±0.8	1.9
62.5**	3.6±0.8	4.4±0.7	3.5±0.4	2.7
31.25**	1.5±0.2	1.5±0.3	1.1±0.4	1.8

* 6 cases, ** 4 cases

Urinary estimates of Miloxacin (Urine volume was corrected to 1 ml/min)

Dose (mg)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)			Recovery (%)
	0-2hr	2-4hr	4-6hr	
250*	23.8±6.5	19.6±3.4	12.6±4.4	2.7
125**	7.6±2.0	8.4±0.8	3.5±0.4	1.9
62.5**	5.1±0.8	5.7±1.1	3.1±0.6	2.7
31.25**	2.3±0.3	1.6±0.2	0.8±0.3	1.8

* 6 cases, ** 4 cases

Table 4 Species distribution of urinary isolated bacteriuria

Organisms	Dose (mg/day)				Total (%)
	1000	500	250	125	
<i>E. coli</i>	30	28	27	28	113 (76.9)
<i>Klebsiella</i>	0	1	2	1	4 (2.7)
<i>Proteus</i>	0	1	2	0	3 (2.0)
<i>Pseudomonas</i>	0	0	0	1	1 (0.7)
GNR	2	0	2	2	6 (4.1)
Sub-total	32	30	33	32	127 (86.4)
<i>Staphylococcus</i>	3	2	5	4	14 (9.5)
<i>Streptococcus</i>	1	0	0	0	1 (0.7)
GPC	1	1	1	1	4 (2.7)
GNC	0	0	0	1	1 (0.7)
Sub-total	5	3	6	6	20 (13.6)
Total	37	33	39	38	147 (100)

N.S. (χ^2 test)

尿痛が100%であるのは、これを有するものだけを対象にしたことによる。

(2) 投与量別尿中薬剤排泄量

治療対象が尿路感染症であることを考慮し薬剤の尿中濃度と治療効果を比較するため Miloxacin 1 分服分 (250 mg, 125 mg, 62.5 mg, 31.25 mg) を服用した際の

尿中濃度を投与量別に検討した。

本検索は健康成人男子ボランティアに服用させ、尿中濃度は *E. coli* Kp 株を検定菌とする薄層平板カップ法により測定した。薬剤は患者に食後服用を原則としたので、本検索も非空腹時に施行し、結果を Table 3 に示した。

尿中回収率は 1.8~2.7% (平均 2.3%) であった。こ

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolated bacteria (10^6 cells/ml)

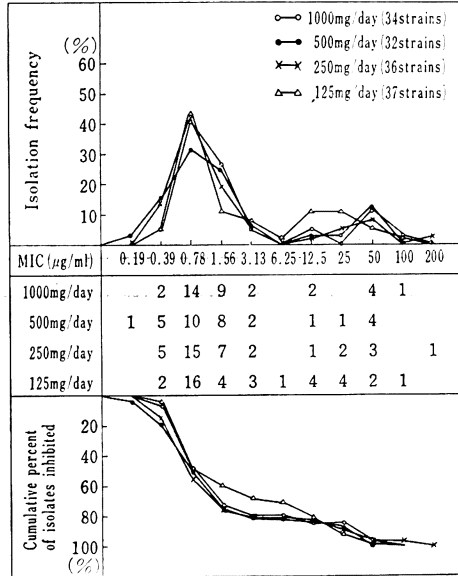


Fig. 4 Sensitivity distribution of isolated bacteria (10^8 cells/ml)

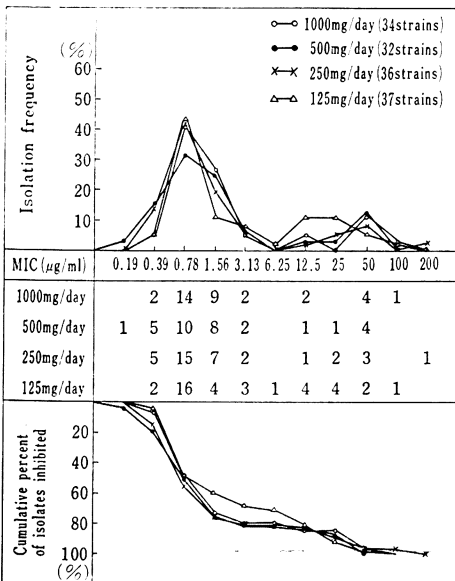


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolated GNR and GPC (10^6 cells/ml)

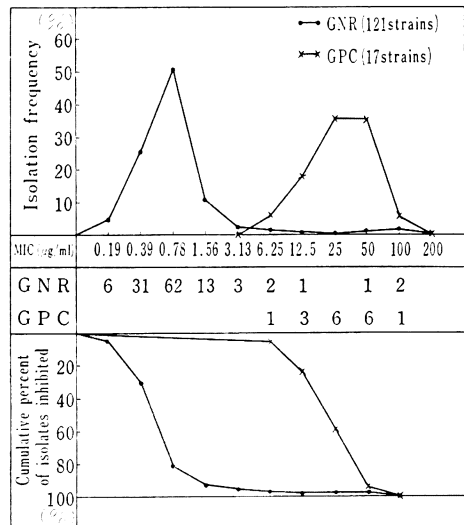


Table 5 Overall clinical efficacy (1,000 mg/day)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	22	2	1	1		1	1		28/37 (75.7%)
	Replaced	1			1		1			3/37 (8.1%)
	Suppressed									0/37 (0%)
	Unchanged	2							4	6/37 (16.2%)
Efficacy on symptom	28/37 (75.7%)			2/37 (5.4%)			7/37 (18.9%)			Overall clinical efficacy 33/37 (89.2%)
Efficacy on pyuria	29/37 (78.4%)			3/37 (8.1%)			5/37 (13.5%)			

Excellent
 Good
 Poor

Table 6 Overall clinical efficacy (500 mg/day)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	15	3				3			21/33 (63.6%)
	Replaced	2			1			1	1	5/33 (15.2%)
	Suppressed									0/33 (0%)
	Unchanged	1		3	1		1		1	7/33 (21.2%)
Efficacy on symptom	24/33 (72.7%)			3/33 (9.1%)			6/33 (18.2%)			Overall clinical efficacy 27/33 (81.8%)
Efficacy on pyuria	23/33 (69.7%)			4/33 (12.1%)			6/33 (18.2%)			

Excellent
 Good
 Poor

Table 7 Overall clinical efficacy (250 mg/day)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	16	1	1			1	1	1	21/39 (53.8%)
	Replaced	3		1			1			5/39 (12.8%)
	Suppressed	1								1/39 (2.6%)
	Unchanged	2	1	3			1		5	12/39 (30.8%)
Efficacy on symptom	28/39 (71.8%)			2/39 (5.1%)			9/39 (23.1%)			Overall clinical efficacy 29/39 (74.4%)
Efficacy on pyuria	25/39 (64.1%)			3/39 (7.7%)			11/39 (28.2%)			

Excellent
 Good
 Poor

これらのデータを尿量によるバラツキを補正する意味で、各群の尿中濃度を尿量 1 ml/分とした場合に換算した値も同時に付記した。

この値を用いて後の検討を行った。

(3) 尿中分離菌の種類と MIC 分布

尿中分離菌は初診時 10⁴コ/ml 以上を有するものを対

象としたが、Table 4 に示すように、各群間で菌種分布が有意差は認められなかった。

全体では *E. coli* が 76.9% を占め、その他の菌種を含めたグラム陰性桿菌分離率は 86.4% であった。また、グラム陽性球菌群は 13.6% にみられた。なお、1例に *Ps. aeruginosa* 分離例があったが、最近とくに尿道カテ

Table 8 Overall clinical efficacy (125 mg/day)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	6	1	1				1		9/38 (23.7%)
	Replaced							1		1/38 (2.6%)
	Suppressed						1			1/38 (2.6%)
	Unchanged	5		2		2	1		17	27/38 (71.1%)
Efficacy on symptom	14/38 (36.8%)			3/38 (7.9%)			21/38 (55.3%)			Overall clinical efficacy 16/38 (42.1%)
Efficacy on pyuria	14/38 (36.8%)			2/38 (5.3%)			22/38 (57.9%)			

□ Excellent ▨ Good ▩ Poor

Table 9 Clinical effects in total cases

Efficacy on bacteriuria	Dose (mg/day)	Eliminated (%)	Suppressed		Unchanged (%)	Total
			Replaced (%)	Suppressed (%)		
①	1000	28 (75.7)	3 (8.1)		6 (16.2)	37
②	500	21 (63.6)	5 (15.2)		7 (21.2)	33
③	250	21 (53.8)	5 (12.8)	1 (2.6)	12 (30.8)	39
④	125	9 (23.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	27 (71.1)	38

Overall clinical efficacy	Dose (mg/day)	Excellent (%)	Good (%)	Poor (%)	Total
②	500	15 (45.5)	12 (36.4)	6 (18.2)	33
③	250	16 (41.0)	13 (33.3)	10 (25.6)	39
④	125	6 (15.8)	10 (26.3)	22 (57.9)	38

	Efficacy on bacteriuria	Overall clinical efficacy
Kruskal Wallis H test	P<0.005	P<0.005
Mann Whitney U test	N.S.	
① — ②	N.S.	N.S.
① — ③	N.S.	N.S.
① — ④	P<0.001	P<0.001
② — ③	N.S.	N.S.
② — ④	P<0.001	P<0.001
③ — ④	P<0.01	P<0.01

ーテル操作や産婦人科的処置を受けていなかった。

これら分離菌中、菌を保存しなかった8株を除いた139株についてそのMIC値分布を投与群別に集計するとFig.3およびFig.4のようになった。

これら分離菌を本薬剤に対するMIC分布に違いのあるグラム陰性桿菌群、グラム陽性球菌群とに分けてそれぞれのMIC分布を比較すると、Fig.5のようになる。MICの高い菌群のほとんどがグラム陽性球菌群であることが判明した。これらの図から、Miloxacinに対する細菌学的感性、耐性の分離帯は3.13~6.25 μg/mlのところにあるといえよう。

(4) 総合臨床効果

薬剤投与量別の集計結果をTable 5, 6, 7, 8に示した。これらの表から総合臨床効果と細菌尿に対する効果を取り出し別にまとめるとTable 9のようになる。かなりはっきりしたdose responseを示すことが判明した。

総合臨床効果と投与量との相関性をより明確にするため、Fig.6のような図を描いてみたが、興味深い曲線が描かれた。

250 mg/day 投与群以上の投与量では有効率との関係

Fig. 6 Relationship between dose of Miloxacin and its clinical effect

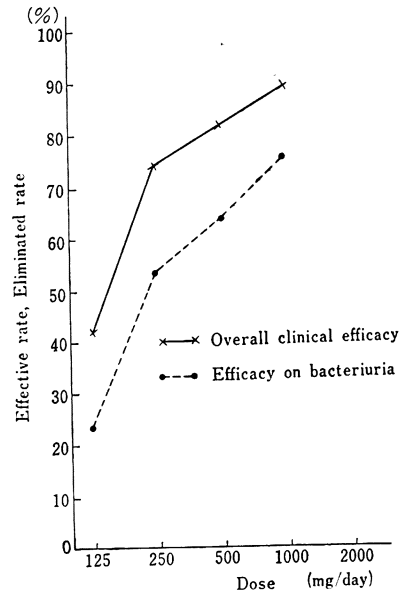


Table 10 Clinical effects in GNR single infection

	Dose (mg/day)	Eliminated (%)	Suppressed		Unchanged (%)	Total
			Replaced (%)	Suppressed (%)		
Efficacy on bacteriuria	① 1000	27 (84.4)	3 (9.4)		2 (6.3)	32
	② 500	19 (63.3)	4 (13.3)		7 (23.3)	30
	③ 250	18 (54.5)	5 (15.2)	1 (3.0)	9 (27.3)	33
	④ 125	8 (25.0)		1 (3.1)	23 (71.9)	32
Overall clinical efficacy	Dose (mg/day)	Excellent (%)	Good (%)		Poor (%)	Total
	① 1000	21 (65.6)	10 (31.3)		1 (3.1)	32
	② 500	13 (43.3)	11 (36.7)		6 (20.0)	30
	③ 250	14 (42.4)	13 (39.4)		6 (18.2)	33
	④ 125	6 (18.8)	8 (25.0)		18 (56.3)	32

	Efficacy on bacteriuria	Overall clinical efficacy
Kruskal Wallis H test	P<0.005	P<0.005
Mann Whitney U test		
① — ②	P<0.05	P<0.05
① — ③	P<0.001	P<0.05
① — ④	P<0.001	P<0.001
② — ③	N.S.	N.S.
② — ④	P<0.001	P<0.01
③ — ④	P<0.01	P<0.01

Table 11 Clinical effects in GPC infection

Efficacy on bacteriuria	Dose (mg/day)	Eliminated (%)	Suppressed		Unchanged (%)	Total
			Replaced (%)	Suppressed (%)		
①	1000	1 (20.0)	1 (33.3)		4 (80.0)	5
②	500	2 (66.7)			3 (50.0)	6
③	250	3 (50.0)			4 (80.0)	5
④	125	1 (20.0)				

Overall clinical efficacy	Dose (mg/day)	Excellent (%)	Good (%)	Poor (%)	Total
②	500	2 (66.7)	1 (33.3)		3
③	250	2 (33.3)		4 (66.7)	6
④	125	1 (20.0)		4 (80.0)	5

	Efficacy on bacteriuria	Overall clinical efficacy
Kruskal Wallis H test	N.S.	N.S.
Mann Whitney U test		
① — ②	N.S.	N.S.
① — ③	N.S.	N.S.
① — ④	N.S.	N.S.
② — ③	N.S.	N.S.
② — ④	N.S.	N.S.
③ — ④	N.S.	N.S.

はきれいな直線の相関を示すが、125 mg/day 投与群では有効率がかなり低下している。なお、同図中に点線で示した細菌尿に対する効果についても同様な所見となった。

この図のような治療効果と投与量との関係をどのように理解すべきかは臨床上大きな問題点である。その点について次項で検討を試みる。

(5) 細菌の MIC と細菌学的効果との関係

MIC 分布がほとんど感性群に入っているグラム陰性桿菌感染群と MIC がほとんど耐性群にあるグラム陽性球菌感染群との治療効果を分析してみると、Table 10 および 11 のようになる。

当然のことながら、グラム陰性桿菌群は有効度が高く、グラム陽性球菌群は有効度が低いことが明らかである。この結果は急性膀胱炎起炎菌として球菌検出率が高くなれば、それだけ本剤での治療効果が低下することを示唆している。

一方、尿中分離菌の MIC と細菌学的治療効果との関係を詳細に検討するため Table 12 および 13 のような分析を行ってみた。

投与量が少ない群ほど MIC の低い細菌でも不変例が

多いことが目立ち、たとえば Inoculum size 10^6 cells/ml (Table 12) で MIC がグラム陰性桿菌のピーク値である $0.78 \mu\text{g/ml}$ の細菌での不変率が、1,000 mg/day 投与群で 1/15 例、500 mg/day 投与群で 4/15 例、250 mg/day 投与群で 4/18 例、125 mg/day 投与群で 10/14 例となっている。

前項で述べたように、分離菌は MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \mu\text{g/ml}$ の間で臨床上感性群、耐性群にいちおう分けられるが、その両群での尿中細菌に対する治療効果を分析してみたところ、Fig. 7 および 8 のような所見になった。

1,000 mg/day 投与群でも尿中濃度が約 $10\sim 30 \mu\text{g/ml}$ 程度であることから考えれば当然といえるが、耐性群では投与量と関係なく有効率が低かった。感性群では、1,000 mg/day から 250 mg/day までの投与量では dose response 的有効率曲線を示すが、125 mg/day 投与群で有効率が著しく低くなっており、さきの総合臨床効果 (Fig. 6) と同じような傾向を示した。そこでさらに、これらの所見を説明するため Fig. 9 に示したような検討を行ってみた。すなわち、細菌の MIC と尿中薬剤濃度との関係が治療効果に影響をしているのではないかと考

Table 12 MIC of Miloxacin and efficacy on bacteriuria (10^6 cells/ml)

			MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total	
			<0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		≥ 200
1000 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>		6	12	5								23
		GNR			1							1		2
		<i>Staphylococcus</i>						1						1
	Suppressed	<i>E. coli</i>	1		1									2
		Unchanged	<i>E. coli</i>		1	1								2
			<i>St. faecalis</i>								1			1
<i>Staphylococcus</i>									1	1			2	
		GPC							1			1		
500 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>		6	8	2			1				17	
		<i>Klebsiella</i>	1										1	
		<i>Staphylococcus</i>									1		1	
		GPC								1			1	
	Suppressed	<i>E. coli</i>		1	3								4	
		<i>St. epidermidis</i>							1				1	
Unchanged	<i>E. coli</i>	1		3	1					1		6		
	<i>Pr. morgani</i>			1								1		
250 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>		4	12	1							17	
		GNR			1								1	
		<i>Staphylococcus</i>									1		1	
	Suppressed	<i>E. coli</i>			1	1	1						3	
		<i>Pr. morgani</i>	1										1	
		GNR		1									1	
	Unchanged	<i>E. coli</i>		4	2								6	
		<i>Klebsiella</i>			1	1							2	
		<i>Pr. mirabilis</i>			1								1	
<i>St. epidermidis</i>								1				1		
<i>Staphylococcus</i>								1				1		
GPC										1		1		
125 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>		2	3	1							6	
		GNR		1									1	
		<i>St. epidermidis</i>								1			1	
	Suppressed	<i>E. coli</i>			1								1	
		GNC								1			1	
	Unchanged	<i>E. coli</i>	2	5	10		2	1				1	21	
		<i>Klebsiella</i>				1							1	
		<i>Ps. aeruginosa</i>						1					1	
		<i>St. epidermidis</i>							1				1	
<i>Staphylococcus</i>								1	1			2		
GPC									1		1			

Table 13 MIC of Miloxacin and efficacy on bacteriuria (10⁸ cells/ml)

			MIC(μg/ml)										Total	
			<0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		≥200
1000 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>			13	8	1		1					23
		GNR				1						1		2
		<i>Staphylococcus</i>							1					1
	Suppressed	<i>E. coli</i>	1		1									2
		Unchanged	<i>E. coli</i>		1			1						2
			<i>St. faecalis</i>								1			1
			<i>Staphylococcus</i>								2			2
		GPC							1			1		
500 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>		4	7	4			1		1		17	
		<i>Klebsiella</i>					1						1	
		<i>Staphylococcus</i>									1		1	
		GPC								1			1	
	Suppressed	<i>E. coli</i>		1	1	1	1						4	
		<i>St. epidermidis</i>									1		1	
	Unchanged	<i>E. coli</i>	1		1	3					1		6	
<i>Pr. morgani</i>				1								1		
250 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>		2	9	4	1			1			17	
		GNR								1			1	
		<i>Staphylococcus</i>										1	1	
	Suppressed	<i>E. coli</i>				2			1				3	
		<i>Pr. morgani</i>			1								1	
		GNR		1									1	
	Unchanged	<i>E. coli</i>		2	4								6	
		<i>Klebsiella</i>				1	1						2	
		<i>Pr. mirabilis</i>			1								1	
		<i>St. epidermidis</i>									1		1	
		<i>Staphylococcus</i>							1			1		
		GPC								1		1		
125 mg/day	Eliminated	<i>E. coli</i>			2	2	2						6	
		GNR			1								1	
		<i>St. epidermidis</i>									1		1	
	Suppressed	<i>E. coli</i>			1								1	
		GNC								1			1	
	Unchanged	<i>E. coli</i>		2	12	2		1	3			1	21	
		<i>Klebsiella</i>					1						1	
		<i>Ps. aeruginosa</i>							1				1	
		<i>St. epidermidis</i>								1			1	
		<i>Staphylococcus</i>								2			2	
		GPC								1		1		

Fig. 7 MIC of Miloxacin and efficacy on bacteriuria (10^6 cells/ml)

	M I C ($\mu\text{g/ml}$)	
	≤ 3.13	≥ 6.25
1000mg/day (34cases)	85.2% 27cases	42.9% 18cases
500mg/day (32cases)	61.5% 26cases	66.6% 6cases
250mg/day (36cases)	55.2% 29cases	42.9% 7cases
125mg/day (37cases)	28.0% 25cases	83.4% 12cases

: Eliminated
 : Suppressed
 : Unchanged

Fig. 8 MIC of Miloxacin and efficacy on bacteriuria (10^8 cells/ml)

	M I C ($\mu\text{g/ml}$)	
	≤ 3.13	≥ 6.25
1000mg/day (34cases)	85.7% 28cases	33.3% 6cases
500mg/day (32cases)	63.0% 27cases	60% 5cases
250mg/day (36cases)	56.3% 32cases	25% 4cases
125mg/day (37cases)	25% 28cases	77.8% 9cases

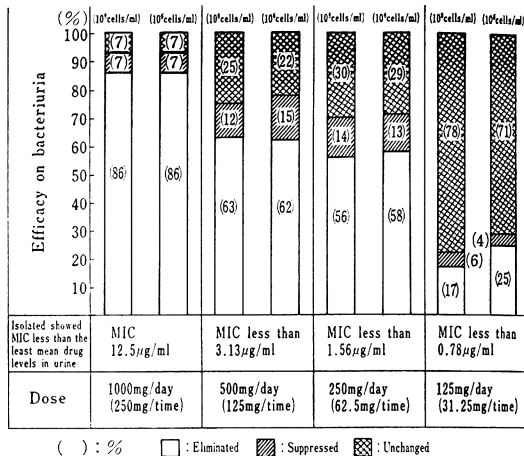
: Eliminated
 : Suppressed
 : Unchanged

え、Table 12 に示したデータの中から薬剤の尿中平均濃度以下の MIC をもつ細菌だけ [1,000 mg/day 投与群 (1回 250 mg) は MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 500 mg/day 投与群 (1回 125 mg) では MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 250 mg/day 投与群 (1回 62.5 mg) では MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 125 mg/day 投与群 (1回 31.25 mg) では MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下] を選び、それに対する治療効果を投与群別に分析してみた。薬剤服用中、細菌は常に MIC 以上の薬剤濃度をもつ尿で洗われているわけである。

細菌がその MIC 以上の尿中薬剤濃度のもとに長く置かれれば消失するという仮定が成立するならば、各カラムとも同様の有効率になるはずであるが、Fig. 9 をみる限りにおいては MIC 以上の薬剤濃度下であっても、絶対的な尿中濃度の高いものほど細菌消失率が大きいことが示された。この結果は、尿中分離菌の MIC と無関係に群全体を検討対象として総合臨床効果をみた場合 (Fig. 6) や、感性群での細菌学的効果を検討した場合 (Fig. 7, 8) とまったく同様な傾向が示されただけであった。

ここまでの検討では、125 mg/day 投与群と他の投与群

Fig. 9 Efficacy on bacteriuria against isolates showed MIC less than the least mean drug levels in urine



とでの治療効果の大きな開きが説明できない。

(6) 治療後存続菌の治療前後における MIC の比較
そこで、治療後尿中におお細菌が存続し、治療効果のあがらなかった場合の細菌存続の理由が何かという問題になるが、可能性としては次の3つが考えられる。

① はじめから起炎菌の MIC が高い場合

② 治療経過中に MIC の低かった major flora の細菌が消えて、minor flora であったが MIC の高い細菌が代わって増数してきた場合

③ 臨床的には単純性と診断しているが、尿路に何か菌を除去し得ない複雑な因子が内在していた場合

これらのうち①、③の場合は MIC に関係なく各群全体に片寄りなく分布すると考えられるから、前項のような説明不能な治療成績を生ずるのは、やはり治療前 MIC の低い菌が分離されていたものが、治療後 MIC の高い菌が分離されるような場合であるといえよう。このような例が多いと、治療効果を治療前分離菌の MIC をもとにして論じてゆく治療成績を説明できない点が出てくることになる。そこで、実際に治療前後で分離菌の MIC に変化があるかどうかを検討してみた。結果は Fig. 10, 11 に示したように予期以上に、治療後に残存する菌が治療前の分離菌より高い MIC を示す場合が多いことが判明した。これはやはり治療後に MIC の低い細菌群が消えて、MIC の高い細菌群が残るという現象が決して少なくなく、それが MIC の低い菌でも治療後不変というデータになってしまっている大きな理由といえよう。

(7) 尿中分離菌 MIC 累積率曲線と薬剤尿中濃度との関係

前述のような事実があると、個々の例の治療前分離菌

Fig. 10 Comparison MICs against isolates between, before and after administration (10^8 cells/ml)

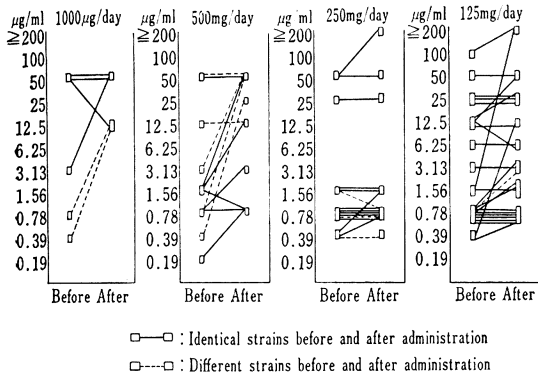
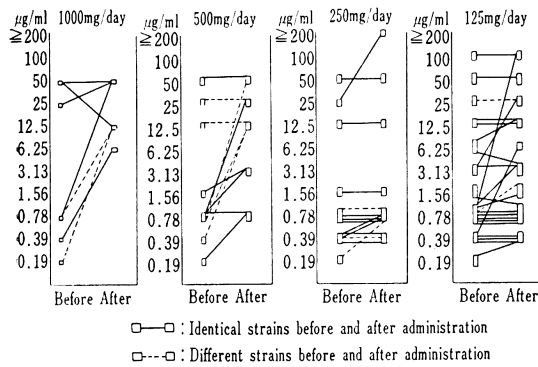


Fig. 11 Comparison MICs against isolates between, before and after administration (10^6 cells/ml)

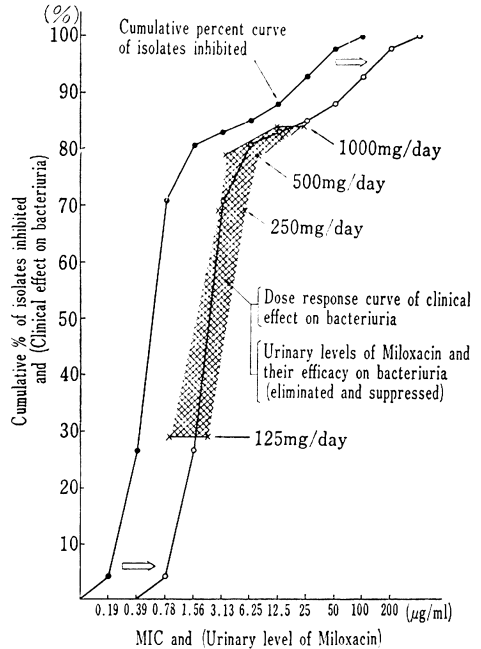


の MIC をもとに菌消失を論じて、必ずしも症例の有する細菌全体の MIC と治療成績を公平に検討したことになることになる。むしろ急性単純性膀胱炎から分離された菌全体での MIC 分布が major および minor すべての flora を包括していると推定できることから、その MIC 分布曲線を対象にして総括的に治療効果と MIC の関係を検討するほうが誤りのない妥当な論議ができるのではないかと考えた。

そこで、《対象症例全体から分離した細菌の MIC 累積曲線》④と《投与した薬剤の尿中平均濃度と、その場合における細菌尿に対する効果（陰性化+減少）をもとにプロットした点を結んだ曲線》⑤とを比較検討してみた (Fig. 12)。

Fig. 12 中の斜線部が Miloxacin 投与量に応じた尿中濃度と、その投与量での細菌尿に対する効果 (Table 9 参照) とによってプロットされた点を結んだ曲線 ⑤である。その曲線の巾は、治療中患者の薬剤濃度がその間を

Fig. 12 Relationship between (cumulative percent curve of isolates inhibited) and (dose response curve of clinical effect on bacteriuria)



変動していることを意味している。この斜線部は観点を変えると前述の Fig. 6 の点線 (Miloxacin の細菌尿に対する効果の dose response 曲線) に相当するものである。

さて、この Fig. 12 をみて気づくことは、図中に別に示した尿中分離菌 MIC 累積率曲線④とこの薬剤の細菌尿に対する効果の dose response 曲線⑤とが極めて相似したパターンを示すことである。そこで MIC 累積率曲線④を 2 管分、すなわち 2 濃度分高濃度側に移動させてみると、Miloxacin の細菌尿に対する効果の dose response 曲線⑤と一致することがわかる。これは Miloxacin の臨床的細菌尿への効果が、尿中濃度の 1/4 以下に相当する MIC をもった細菌を消失させることによって得られる除菌率と一致することを示している。

なぜ尿中最低濃度が 4 MIC 以上なければ除菌できないかという点については、今後のさまざまな検討が必要であろう。今回のデータがたまたま 4 MIC で有効となっただけで、すべての抗菌剤において同様な知見が得られるとは考えられない。

抗菌剤それぞれの性質により、4 MIC が 2 MIC になったり 6 MIC になったりし得るのかもしれない。

Miloxacin では MIC と MBC はほとんど同値となっているが⁹⁾、MIC と MBC に大きな開きのある薬剤などでは、また異なった値になると考えられる。しかし、少

Table 14 Bacteriological effects

1000 mg/day					
Isolates	No. of strains	Eliminated	Replaced	Suppressed	Unchanged
<i>E. coli</i>	30	25	3	0	2
<i>Staphylococcus</i>	3	1	0	0	2
<i>Streptococcus</i>	1	0	0	0	1
GNR	2	2	0	0	0
GPC	1	0	0	0	1
Total	37	28	3	0	6
500 mg/day					
Isolates	No. of strains	Eliminated	Replaced	Suppressed	Unchanged
<i>E. coli</i>	28	18	4	0	6
<i>Staphylococcus</i>	2	1	1	0	0
<i>Klebsiella</i>	1	1	0	0	0
<i>Proteus</i>	1	0	0	0	1
GPC	1	1	0	0	0
Total	33	21	5	0	7
250 mg/day					
Isolates	No. of strains	Eliminated	Replaced	Suppressed	Unchanged
<i>E. coli</i>	27	17	3	1	6
<i>Staphylococcus</i>	5	3	0	0	2
<i>Klebsiella</i>	2	0	0	0	2
<i>Proteus</i>	2	0	1	0	1
GNR	2	1	1	0	0
GPC	1	0	0	0	1
Total	39	21	5	1	12
125 mg/day					
Isolates	No. of strains	Eliminated	Replaced	Suppressed	Unchanged
<i>E. coli</i>	28	6	0	1	21
<i>Staphylococcus</i>	4	1	0	0	3
<i>Klebsiella</i>	1	0	0	0	1
<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	0	1
GNR	2	2	0	0	0
GNC	1	0	1	0	0
GPC	1	0	0	0	1
Total	38	9	1	1	27

なくとも分離菌の MIC 累積率曲線と薬剤尿中濃度と除菌率で作図した dose response 曲線とが相同のパターンになることは他の場合でも考えられるところであろう。

このように解明してゆくと、Miloxacin 125 mg/day 投与群での治療効果がとくに低値であった理由は、尿中濃度が MIC 累積率曲線の立ち上がりの部分にあたるためであると解釈することができる。

(8) 分離菌別治療効果

次に菌種により治療効果がどのように異なるか検討を試みた。

Miloxacin 投与量別に集計すると Table 14 のようになる。

全体として、投与量が多いほうが菌陰性化率 (Eradication rate) が高いのは当然のことともいえるし、また、MIC の低いグラム陰性桿菌に対する効果が高く、MIC の高いダラム陽性球菌に対する効果が低いのも予想どおりの結果である。

なお、同じグラム陰性桿菌での消失率 (Table 10, 陰性化+菌交代) が 1,000 mg/day, 500 mg/day, 250 mg/day でそれぞれ 93.8%, 76.7%, 69.7% なのに比較して、125 mg/day 投与群で 25% と激減している。これは、前項で論じた解釈で、グラム陰性桿菌の MIC 累積率曲線 (Fig. 5) を参照すれば首肯できるデータである。この投与量別の消失率および臨床効果を統計的に検討すると、Table 10 の下段に示したように 4 群中では、1,000 mg/day 投与群が他に比して有意に有効率が高いことがわかった。

(9) 副作用

Miloxacin 投与量別副作用発現率を Table 15 に示した。

出現した臨床症状はすべて消化器症状であり、すべて

Table 15 Side effects

Dose (mg/day)	1000	500	250	125	Total
No. of cases	50	46	52	50	198
No. of cases with side effect	4	0	1	1	6
Ratio of appearance (%)	8.0	0	1.9	2.0	3.0
Kinds of side effects	Retching-Vomiting	1			1
	Gastro-intestinal disorder	1			1
	Stomach pain	1			1
	Stomach discomfort	1		1	2

$\chi^2 = 6.073$ N.S.

未処置のまま薬剤の 3 日間投与が可能で、投与終了とともに消失した。1,000 mg/day 投与群が 8% とやや高率発現のようにみえるが、統計学的には有意の差はみられなかった。

(10) UTI 総合臨床効果判定と 3 判定因子 (細菌尿, 膿尿, 自覚症状) との相関度

Miloxacin の治療効果とは少し問題が離れるが、我々の用いている UTI 総合臨床効果の判定と、その基準となる 3 判定因子とがどのような関係にあるか、言い換えれば、3 判定因子の総合臨床効果判定への寄与度の分析に多くの関心が集まっているので、この点について分析すると共に、3 判定因子間の相関度も検討した。

Fig. 13 は Miloxacin 投与量別に、症例の各所見の反応度および総合臨床効果判定を別々にまとめてみた。

同時にそれら 4 項目の判定間の相関度を統計的に検討したものを Table 16 に示した。

Fig. 13 に示すように、総合臨床効果、膿尿、自覚症状はそれぞれ有効、改善、軽快までとって比較すると、ほぼ同程度の効果を示しており、細菌尿だけがそれらに比較して低い値になっている。しかし、これを個々の症例での相関を考慮して各々の所見の相関をみると、全体症

Fig. 13 Difference of clinical effect (Overall clinical efficacy, Efficacy on bacteriuria, Efficacy on pyuria and Efficacy on symptom) by dose of Miloxacin

Dose (mg/day)	Overall clinical efficacy	Overall clinical efficacy		
		Excellent	Good	Poor
1000mg/day	Overall clinical efficacy	59.5%	29.7%	10.8%
	Bacteriuria	Eliminated 75.7%	8.1%	Unchanged 16.2%
	Pyuria	Cleared 78.4%	8.1%	Unchanged 13.5%
	Symptom	Resolved 75.7%	5.4%	Persisted 18.9%
500mg/day	Overall clinical efficacy	Excellent 45.5%	Good 36.4%	Poor 18.2%
	Bacteriuria	Eliminated 63.6%	15.2%	Unchanged 21.2%
	Pyuria	Cleared 69.7%	12.1%	Unchanged 18.2%
	Symptom	Resolved 72.7%	9.1%	Persisted 18.2%
250mg/day	Overall clinical efficacy	Excellent 41.0%	Good 33.3%	Poor 25.6%
	Bacteriuria	Eliminated 53.8%	15.4%	Unchanged 30.8%
	Pyuria	Cleared 64.1%	7.7%	Unchanged 28.2%
	Symptom	Resolved 71.8%	9.1%	Persisted 19.1%
125mg/day	Overall clinical efficacy	Excellent 15.8%	Good 26.3%	Poor 57.9%
	Bacteriuria	Eliminated 23.7%	5.3%	Unchanged 71.1%
	Pyuria	Cleared 36.8%	6.3%	Unchanged 57.9%
	Symptom	Resolved 36.8%	7.3%	Persisted 55.3%

Table 16 Statistical correlation between overall clinical efficacy, efficacy on symptom, efficacy on pyuria and efficacy on bacteriuria

		Efficacy on symptom	Efficacy on pyuria	Efficacy on bacteriuria	Overall clinical efficacy
I 1000 mg/day (37 cases)	Efficacy on symptom	1.00	0.60***	0.57***	0.79***
	Efficacy on pyuria		1.00	0.55***	0.80***
	Efficacy on bacteriuria			1.00	0.81***
	Overall clinical efficacy				1.00
II 500 mg/day (33 cases)	Efficacy on symptom	1.00	0.23	0.21	0.47**
	Efficacy on pyuria		1.00	0.65***	0.84***
	Efficacy on bacteriuria			1.00	0.80***
	Overall clinical efficacy				1.00
III 250 mg/day (39 cases)	Efficacy on symptom	1.00	0.52***	0.29	0.61***
	Efficacy on pyuria		1.00	0.67***	0.86***
	Efficacy on bacteriuria			1.00	0.81***
	Overall clinical efficacy				1.00
IV 125 mg/day (38 cases)	Efficacy on symptom	1.00	0.63***	0.45**	0.71***
	Efficacy on pyuria		1.00	0.56***	0.84***
	Efficacy on bacteria			1.00	0.84***
	Overall clinical efficacy				1.00
V Total (147 cases)	Efficacy on symptom	1.00	0.57***	0.47***	0.69***
	Efficacy on pyuria		1.00	0.67***	0.86***
	Efficacy on bacteriuria			1.00	0.85***
	Overall clinical efficacy				1.00

** : P<0.01, *** : P<0.001

例での分析で Table 16 中の V の欄でみられるように、3 判定因子と総合臨床効果とは P<0.001 の高い相関を示し、尿中細菌および白血球ではことに高い相関度を示した。また、3 判定因子間でも P<0.001 の高い相関度を示した。

考 察

(1) UTI 薬効評価基準の問題点

UTI 研究会はよる単純性尿路感染症における薬効評価基準は、女子急性膀胱炎に対する抗菌剤の臨床的治療効果を一定した基準により判定するための試みとして提案されたものであるが、この基準の作成に際して、治療上の効果を判定する対象として、起炎菌である尿中細菌、炎症に対する局所反応の表現である尿中白血球、さらに炎症による臓器の変化が引き起こす総合的体反応としての自覚症状の3因子がとりあげられ、それぞれの治療による変化を等価値のものとして評価する立場をとっている。そして、それらの因子の変化を総合評価した上で薬剤の治療効果を判定しているが、対象としてとり

あげる症例基準は、排尿痛を有し、尿中白血球 10 コ/hpf、細菌 10⁴ コ/ml 以上のものとなっている。ところが、急性膀胱炎症例中には頻尿などが主な自覚症状で、はっきりした排尿痛のない症例も少なくなく、治療学という立場からすれば問題なしとしない。

膀胱炎が一般的には尿道膀胱炎として成立しており、強力な膀胱粘膜の刺激症状がなく、膀胱三角部や尿道での炎症で弱い刺激症状だけがみられるものも少なくない。

また、尿中細菌や白血球にしても、UTI 研究会案の基準以下の所見で間違いのない膀胱炎であるものはかなりみられる。ことに前述の排尿痛以外の自覚症状を主訴とするものは時々みられるものである。

このように、本基準で急性単純性膀胱炎として規定している症例は、臨床的に膀胱炎と診断されるものの中の典型的なある限られた群であることを認識する必要がある。そのため本基準で治療した効果が膀胱炎全体に普遍して論じられるべきものではないことを強調しておきた

い。

しかもこの限られた症例群のデータにしても、治療学的観点に立った治療効果の検討も当然行わなければならないものであろう。

膀胱の炎症治療後の尿道に炎症が残存する問題や、よくみられる再発の問題をも検討する必要がある。そのため、投与期間も現在のように3日間で十分なのか、さらに何日間治療を延長すればよいのかという基本的な問題からデータを作り直さなければならないと考える。

つぎに治療効果を判定する場合、尿中細菌、白血球および自覚症状の3因子を等価値のものとして評価することが治療学的立場から妥当であるかどうかという問題点である。

我々のデータでは、3因子の治療への反応はかなりの相関性をもっている。ことに尿中細菌と白血球間では高度の相関性が認められた。しかし、感染症学という立場から、無症候性細菌尿の存在や、慢性尿路感染症にみられるように、組織内に細菌が局限して尿中に白血球だけしかみられないことが時々あることなどを考慮すると、感染症の臨床所見としては尿中白血球が Key finding のように思える。

ただ、白血球と細菌の変化をもう少し詳細に検討すると、注目に値する事実があることに気づく。Table 17 は投与量別に白血球と細菌の変化をまとめて比較したものであるが、投与量が少なく、有効度が下るにつれて白血球より細菌尿の消失度が悪くなっている。

一般には、膀胱炎の治療パターンは、まず細菌、ついで白血球、自覚症状の順に消失すると理解されているが、これは有効薬剤を充分投与した場合での反応であり、有効度の低い薬剤レベルでは逆に細菌数が急降下の減少をみせず徐々に下ってゆき、局所の炎症反応がむしろ先に治癒してゆくものと考えられる。これはおそらく、薬剤濃度による細菌の生物学的変性度（死滅、filament 形成—vacuolization）により細菌の数と biological activity との間に差が生じることによるものかもしれない。その機序の解明は今後の研究課題であるが、細菌と白血球

の discrepancy 度により、いわゆる抗菌剤の有効度と切れ味の評価が可能なのではないかと考えている。この解釈は、UTI 薬効評価基準により評価された有効薬剤の最近の治験報告を検討しても肯定できるものである。

自覚症状についても、排尿痛以外のいわゆる Urethral syndrome の残存をチェックしてゆくことが治療学的な立場からは必要で、現在のデータからでは、一般に、自覚症状すべてが排尿痛消失と同じように消失してしまうと泌尿器科以外の領域の人々から誤解されやすい点注意を要するものと考えられる。

(2) 比較試験の問題点

以上述べた問題点を理解した上で、UTI 薬効評価基準を用いて、薬剤の治療効果を比較することはきわめて意義深いものである。

しかし問題は、現在行われている比較試験がきわめて高いレベルの尿中薬剤濃度で行われていることである。よく、検討薬剤を対照薬剤の 1/2 ないし 1/3 量程度に設定して、有効度が同等であるからこの薬剤がより臨床上有用性が高いなどという議論が行われている。

しかし、今回の我々のデータのように UTI 研究会試案の研究対象としての採用条件を満たす急性単純性膀胱炎は比較的不確定要素が少なく、西浦の主張⁹⁾ するように、除菌された細菌の MIC と臨床 effective level はかなり一致するものである。

ここに報告したデータを含めて、我々のいくつかの投与量別有効度比較試験の成績を検討しても、尿中濃度と除菌される細菌の MIC はかなり高い相関性があることが認められている。

各抗菌剤について、臨床 effective level と薬剤尿中濃度とがどのような比になるか、今後の研究課題といえよう。

現在行われている投与量での尿中濃度は、治療対象となる急性単純性膀胱炎起炎菌の MIC 累積率曲線の Plateau 部分、言い換えれば、対象細菌の臨床的感性群の MIC を大きく上回る濃度になってしまっているため、この範囲内の投与量をわずかに変えてみたところで、ほ

Table 17 Correlation between efficacy on bacteriuria and pyuria

Dose (mg/day)	Efficacy on bacteriuria (%)			Efficacy on pyuria (%)		
	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged
1000	75.7	8.1	16.2	78.4	8.1	13.5
500	63.6	15.2	21.2	69.7	12.1	18.2
250	53.8	15.4	30.8	64.1	7.7	28.2
125	23.7	5.3	71.1	36.8	5.3	57.1

ほぼ同程度の有効度という結果を得るのは当然のことであって、苦勞して比較研究する意味はほとんどない。

むしろ、各薬剤について、西浦の臨床 effective level を細菌除菌率との関係から MIC 累積率曲線で算出し、その値と薬剤の尿中濃度との関係を比較検討することのほうが重要であると考えている。

このような意味からも、比較試験は臨床許せる範囲で does response 的検討を行うのでなければ薬剤の薬効判定を二重盲検法で行う意味はない。現在一般に行われている投与量での比較データならば、Open trial で充分わかる程度の知見しか得られないといって過言ではない。

あるいはまた別の観点から、前述のような白血球と細菌所見の差を問題にして検討する試みを行うのも1つの立場と考える。そのためには、有効率が充分上がらない時点での比較、薬剤投与開始後の時間単位での検討がより興味あるデータを提出するのではないかと推定している。この点に関する試みがすでに2, 3なされているが、その方式による薬効評価を二重盲検法による比較試験で詳細に検討したデータは、まだ出ていないようである。

(3) Miloxacin に関して

Miloxacin は、NA, PA, PPA, Cinoxacin などの一連の合成抗菌剤の中では尿中排泄率が6時間で2~3%と低いが、*Ps. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌でのMICは、これら薬剤群中最も低いという利点がある。このため常用量で尿中濃度は有効濃度に達し得るわけで、250 mg 1回経口投与で尿中濃度が25 µg/ml程度にまでなるが、その濃度は臨床分離菌の感性群の上限 6.25

µg/ml を充分上回った値といえよう。

今回報告した比較試験の成績から考えると、グラム陰性桿菌感染性単純性膀胱炎には1,000 mg/day 投与で充分であると考ええる。ただ、グラム陽性球菌感染の場合には、尿中濃度をもう少し上げておく必要があると思う。

一方、安全性の面から、Miloxacin の Open trial において、胃腸障害を中心とした副作用が1,000 mg/day で6.4%, 1,500 mg/day で11.3%, 2,000 mg/day で8.5%となっている⁴⁾ことを考慮し、1日常用量は1,000 mg/day が妥当であり、必要に応じて1,500~2,000 mg/day 投与を試みればよいのではないかと考える。

文 献

- 1) 大越正秋, 西浦常雄, 他: UTI 薬効評価基準(第版)。第25回日本化学療法学会総会, 1977
- 2) 熊本悦明: 下部尿路感染症の諸問題(会長講演)。第24回日本化学療法学会東日本支部総会, 1977
- 3) AGUI, H., T. MITANI, A. IZAWA, T. KOMATSU & T. NAKAGOME: Studies on quinolin derivatives and related compounds. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. *J. Med. Chem.* 20: 791~796, 1977
- 4) 石神襄次: 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
- 5) 西尾 彰, 熊本悦明, 宮本慎一, 酒井 茂, 星川明子, 水戸部勝幸, 寺田雅生: AB-206 に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 S-4: 101~117, 1978
- 6) 西浦常雄: 抗菌活性と臨床評価との関係, シンポジウム“抗菌活性の測定法”講演。第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 1978

A DOSE-RESPONSE STUDY ON THE THERAPEUTIC EFFECT ON ACUTE SIMPLE CYSTITIS IN WOMEN: EXAMINATION OF MILOXACIN

YOSHIAKI KUMAMOTO, AKIRA NISHIO, HITOSHI TANDA
and SHIGERU SAKAI

Department of Urology, Sapporo Medical College

KATSUYUKI MITOBE

Department of Urology, Sakata Municipal Hospital

MASAHIRO HIKITA

Department of Urology, Japan Red Cross Kushiro Hospital

AKIO HONMA and TATSUO AOYAMA

Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital

TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

SHOGO SHIMAMURA and SHIGEKI OHNISHI

Department of Urology, Sapporo Teishin Hospital

MASAOKI TERADA

Department of Urology, Tomakomai Oji Hospital

NAOHIKO KODAMA and SSUJI KATO

Department of Urology, General Muroran City Hospital

TSUNEAKI TORII and MASATAKA FUJITA

Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital

KOJI MIYAKE

(controller)

Department of Public Health, Sapporo Medical College

A dose-response study on therapeutic effect of miloxacin (MLX) on acute simple cystitis in women was performed by a double-blind method.

(1) Overall clinical efficacy (effective rate) was 89.2, 81.8, 74.4 and 42.1% in groups administered 1,000, 500, 250 and 125 mg/day (q. i. d.) of MLX, respectively. When compared among the cases caused by gram-negative rods, the group administered 1,000 mg/day of MLX showed a significantly higher overall clinical efficacy than other three groups. It was, therefore, assumed that the appropriate dosage of MLX for clinical use was 1,000 mg/day.

(2) After the oral administration of MLX at the doses of 250, 125, 62.5 and 31.25 mg, the mean concentrations of the drug in urine (urine volume was corrected to 1 ml/min) ranged 12.6~23.8, 3.5~8.4, 3.1~5.7 and 0.8~2.3 μ g/ml, respectively. A curve was prepared by plotting the drug concentration in urine against the efficacy on bacteriuria at each dosage group. It was found that this curve was similar to the cumulative MIC curve against the bacteria isolated from urine of the patients of this study. When the MIC cumulative curve was shifted to the higher concentration by two tubes, these two lines fitted each other almost well. In other words, it was indicated that, multiplying the MIC values by a certain coefficient, the cumulative MIC curve against urinary isolates was coincided with the curve obtained by plotting the drug concentration in urine against the effective rate.