

# 急性単純性膀胱炎を対象としたミロキサシンの臨床評価

——Pipemidic acid を対照薬とした二重盲検比較試験——

石神襄次・守殿貞夫・彦坂幸治・黒田泰二・片岡陳正

神戸大学医学部泌尿器科

広岡九兵衛・島谷昇・井谷淳

関西労災病院泌尿器科

黒田清輝・清水俊和

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

斎藤博・中野康治

神戸労災病院泌尿器科

高橋靖昌

神戸製鋼病院泌尿器科

伊藤登

社会保険神戸中央病院泌尿器科

原信二・大前博志

原泌尿器科病院

大部亨・志田健太郎

明石市立市民病院泌尿器科

真弓研介・原田益善

西脇市立西脇病院泌尿器科

大島秀夫・小川隆義

兵庫県立加古川病院泌尿器科

大野三太郎・田寺成範

姫路赤十字病院泌尿器科

片岡頌雄

赤穂市立市民病院泌尿器科

安室朝三

新日鉄広畑病院泌尿器科

日根野卓

神戸掖済会病院泌尿器科

コントローラー

田中恒男

東京大学医学部保健学科

(昭和 56 年 6 月 25 日受付)

ミロキサシン (MLX) の1日投与量 1.5g 4分服による急性単純性膀胱炎に対する治療効果と安全性を明らかにするため、二重盲検法によるピベミド酸 (PPA) との比較試験を行ない下記の結果を得た。

1. 解析対象症例は MLX 87 例, PPA 88 例であった。MLX と PPA で細菌尿の「陰性化」は 89.7%, 83.0%, 排尿痛の「消失」は 94.3%, 97.7%, 膿尿の「正常化」は 82.8%, 89.8% であった。

総合臨床効果を求めたところ, MLX と PPA の有効率はそれぞれ 80.5%, 77.3% であり, 有効率は両群とも 96.6% で有意差は認められなかった。

2. 細菌学的効果においては, MLX および PPA の消失率は起炎菌全株では 95.8% および 92.4% であり, またグラム陰性桿菌にはそれぞれ 96.4% および 95.2% であった。両群の消失率の間には有意差は認められなかった。

3. 副作用は MLX に4例 (頭重感3例, 悪心嘔吐1例), PPA に1例 (皮疹, かゆみ) 出現したがいずれも軽度であり, 副作用に対する処置を必要としなかった。発現率は MLX で 4.0%, PPA で 1.0% であったが, 両群間に有意差は認められなかった。

4. 有用性については非常に不満を0%とし, 非常に満足を100%として判定した結果, MLX で 85.0%, PPA で 84.2% となり, 両群間に有意差は認められなかった。

以上の結果から MLX 1.5g/日は急性単純性膀胱炎に対して PPA 0.75g/日と同等の臨床効果を示し, 安全性および有用性もほぼ同等であることが確認され, さらに MLX 1.5g/日の4分服投与 (375mg×4) は, 3分服 (500mg×3) に比べ有効率を低下させることなく, 副作用発現率を大幅に低下させることが判明した。

Miloxacin (以下 MLX と略す) は住友化学工業(株)と大正製薬(株)で共同開発中の新しい合成抗菌剤であり, Fig. 1 に示す構造を有する。本剤はグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に強い抗菌力を示すことが知られており, 幅広い抗菌スペクトラムを示す経口剤であることが特徴とされている<sup>1-6)</sup>。本剤の尿路感染症に対する有効性および安全性は第24回日本化学療法学会東日本支部総会において高く評価され<sup>7)</sup>, さらに, その後他剤を対照薬とした二重盲検試験により本剤の尿路感染症に対する有効性, 安全性および有用性が検討されている<sup>8-11)</sup>。本剤の有用性および副作用発現率を考慮して予備試験として14例の急性単純性膀胱炎の患者に MLX 1.5g/日, 分4, 1回 375mg ずつ投与したところ, 全例著効 (UTI 薬効評価基準による) の結果を得, また全例において自覚的な副作用は認められなかった。

以上のことより今回, 泌尿器科領域で汎用されているピベミド酸 (以下 PPA と略す) 1日投与量 0.75g を対照薬として急性単純性膀胱炎に対する MLX 1日投与量

1.5g, 4分服投与による有効性, 安全性および有用性を二重盲検法により比較検討した。

## I. 試験方法

### 1. 対象

昭和55年8月より同年10月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科の外来患者のうち, 急性単純性膀胱炎と診断され, UTI 薬効評価基準 (第2版)<sup>12)</sup>に準じて

- 1) 年齢・性: 16~70歳未満の女性
- 2) 症状: 自覚症状として排尿痛を有するもの
- 3) 膿尿: 投薬前膿尿  $\geq 10$  コ/hpf
- 4) 菌数: 投薬前生菌数  $\geq 10^4$  コ/ml
- 5) 発症日: 発症よりの経過が2週間以内のものの条件を満たす患者を対象とした。ただし下記に該当する患者を対象患者より除外した。

- 1) 妊婦および授乳中の婦人
- 2) 薬物アレルギー, 殊に PPA およびその他のキノリン系薬剤に既往のある患者
- 3) 重篤な腎および肝障害のある患者
- 4) 本剤投与直前の治療で MLX または PPA のいずれかが使用された症例

なお, 試験に先立ち, 患者に試験の内容を説明し, 患者の同意を得ることを原則とした。

### 2. 薬剤および投与方法

MLX 125mg 錠および PPA 250mg 錠と, おのおの

Fig. 1 Chemical structure of miloxacin

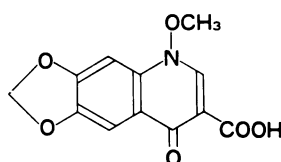


Table 1 Dosage schedule

|           |            |            |            |                    |
|-----------|------------|------------|------------|--------------------|
|           |            |            |            | before<br>sleeping |
| MLX group | ● ●<br>● ○ | ● ●<br>● ○ | ● ●<br>● ○ | ● ●<br>● ○         |
| PPA group | ○ ○<br>○ ● | ○ ○<br>○ ● | ○ ○<br>○ ● | ○ ○<br>○ ○         |

● : MLX tablet  
 ○ : MLX placebo tablet  
 ● : PPA tablet  
 ○ : PPA placebo tablet

外観上識別不能なプラセボ錠を使用し、Table 1 に示した投与スケジュールに従い、毎食後および就寝前の1日4回投与とした。PPAの投与量としてはPPAの他剤との比較試験の成績<sup>13,14)</sup>およびPPAの用法・用量<sup>15)</sup>から1日量750 mgの3分服投与を採用した。

投与期間は3日間とし、試験期間中は患者の病態により必要上やむを得ない場合を除き、他の薬剤は併用しないこととし、やむを得ず使用した場合は薬剤名、投与量および投与期間をケースカードに記載した。

本試験に使用したPPAおよびそのプラセボは大日本製薬(株)より提供されたものを使用し、試験に先立ち、コントローラーによって官能検査が行なわれ、その異同の弁別に関して保証された薬剤を用いた。また、割付けられた薬剤より無作為に抽出した薬剤に対して本試験の開始前に含量試験および崩壊試験などを星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)において行ない、規格に合致していることを確認した。

### 3. コントローラー

コントローラーは、両薬剤とそのプラセボの外観上の識別不能性、薬剤の無作為割付け、割付け表の保管と開封および開封後のデータの不変性、統計処理の公平性などの保証に当たった。

### 4. 薬剤の割付け

薬剤は矩形分布乱数表により無作為にコントローラーが割付け、6症例を1組とし各組はMLX 3症例分とPPA 3症例分で構成された。割付けられた薬剤はコントローラーが無作為に指定した組を各施設に配布し、各施設においては各組6症例分の番号の若い順に投与した。

### 5. 観察項目

臨床症状(頻尿、排尿痛、残尿感)、尿検査および尿

細菌培養は投与開始前と投与終了後24時間以内に行なった。臨床症状については、その症状の程度によって、(卅):極めて強い、(卅):明らかに病的、(+):軽度、(-):なし、の4段階で判定した。膿尿については、400倍鏡検にて白血球数を測定し、その個数を記録した。菌数の測定は各々の施設が定量培養法もしくはウリカルト®(第一化学薬品)を用いた簡易法により行ない、菌種の同定およびMIC測定は神戸大学泌尿器科学教室にて一括して行なった。なお、MLXおよびPPAに対するMIC測定は日本化学療法学会標準法によった<sup>16)</sup>。

### 6. 副作用

自覚的な副作用については判定日に前回の診察、以後の経過を問診し、経目的に記録した。症状の程度は、(卅):薬剤の投与を中止、(卅):症状に対する処置を行ない、薬剤の投与を継続、(+):症状に対する処置を行わず、薬剤の投与を継続、(-)なし、の4段階で判定した。副作用発現症例については、投与中止例を含み、できるだけその後の経過を観察した。

臨床検査は、できるだけ投与前後に血液検査(RBC, Hb, WBC)、血清生化学的検査(GOT, GPT, Al-P, BUN, s-Cr)について実施し、投薬終了後の検査において異常値がみられた場合は、できるだけその後の経過を追跡し記録することとした。

### 7. 除外、脱落規定

次の諸項に該当する症例は、除外または脱落症例として臨床効果の判定は行なわず副作用検討にだけ加えることとした。

- 1) 対象疾患および患者条件に違反した症例
- 2) 投薬開始時の尿中生菌数が $10^4$ コ/ml未満の症例
- 3) 所定の検査が、所定の時期に行なわれていない症例

- 4) 規定通り投薬されなかった症例
- 5) 副作用のため投薬が中止された症例
- 6) 途中で Key code を開封した症例
- 7) 薬効判定に影響ありと思われる薬剤が併用された症例
- 8) その他、効果判定委員会が脱落と認めた症例
8. 効果判定委員会

研究参加施設の中から、5名の委員（石神真次、守殿貞夫、彦坂幸治、黒田泰二、田中恒男）を定め、Key code 開封前に委員会統一基準を作成し、脱落・除外、臨床効果、細菌学的効果および UTI 薬効評価基準（第

2版）に基づく効果判定を行なった。

#### 9. 委員会判定

回収された調査表に基づき、除外・脱落の判定を行なうとともに採用症例についての臨床効果判定を次の判定基準により行なった。すなわち UTI 薬効評価判定基準（第2版）に従い、自覚症状に対する効果は排尿痛について、消失、軽快、不変（増悪を含む）の3段階に判定し、膿尿に対する効果は、正常化、改善、不変（増悪を含む）の3段階に判定し、細菌尿に対する効果は陰性化、減少、菌交代、不変（増悪を含む）の4段階に判定した。上記3項目に基づき Table 2 の判定基準に従って

Table 2 Criteria for evaluation of overall clinical efficacy in simple urinary tract infection

| Pain on urination |                      | Resolved |            |            | Improved |            |            | Persisted |            |            |
|-------------------|----------------------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Pyuria            |                      | Cleared  | De-creased | Un-changed | Cleared  | De-creased | Un-changed | Cleared   | De-creased | Un-changed |
| Bacteriuria       | Eliminated           |          |            |            |          |            |            |           |            |            |
|                   | Decreased (Replaced) |          |            |            |          |            |            |           |            |            |
|                   | Unchanged            |          |            |            |          |            |            |           |            |            |

Excellent
  Moderate
  Poor (or Failed)

Table 3 Number of subjects to analysis

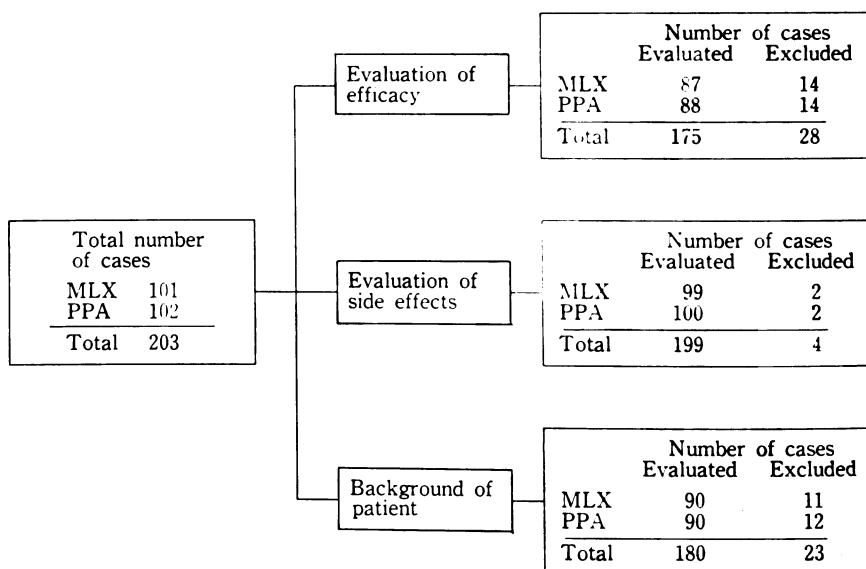


Table 4 Reason for exclusion and drop-out

|                                                                  | MLX                 | PPA             | Total  |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|--------|
| Negative urine culture or bacteriuria less than $10^4$ cells/ml. | 8 <sup>a)</sup>     | 9 <sup>a)</sup> | 17     |
| over ages (70 yr.)                                               | 3 <sup>b)</sup> (1) | 3               | 6 (1)  |
| No visit                                                         | 3 (1)               | 2 (2)           | 5 (3)  |
| Total                                                            | 14 (2)              | 14 (2)          | 28 (4) |

a) : Included 1 case of over ages (70 yr.)

b) : Included 1 case of no visit

( ) : Cases obtained no information of side effect

Table 5 Distribution of severity of initial symptoms

| Symptoms or findings   | Severity | MLX | PPA | Total | Statistical test |
|------------------------|----------|-----|-----|-------|------------------|
| Pain on urination      | +++      | 32  | 29  | 61    | N.S.             |
|                        | ++       | 39  | 39  | 78    |                  |
|                        | +        | 19  | 22  | 41    |                  |
| Pyuria                 | +++      | 43  | 41  | 84    | N.S.             |
|                        | ++       | 36  | 43  | 79    |                  |
|                        | +        | 11  | 6   | 17    |                  |
| Pollakiuria            | +++      | 23  | 22  | 45    | N.S.             |
|                        | ++       | 32  | 31  | 63    |                  |
|                        | +        | 28  | 28  | 56    |                  |
|                        | —        | 5   | 5   | 10    |                  |
|                        | Unknown  | 2   | 4   | 6     |                  |
| Residual urine feeling | +++      | 0   | 0   | 0     | N.S.             |
|                        | ++       | 0   | 2   | 2     |                  |
|                        | +        | 2   | 3   | 5     |                  |
|                        | —        | 1   | 0   | 1     |                  |
|                        | Unknown  | 87  | 85  | 172   |                  |
| Bacteria in sediment   | +++      | 2   | 1   | 3     | N.S.             |
|                        | ++       | 5   | 8   | 13    |                  |
|                        | +        | 29  | 30  | 59    |                  |
|                        | —        | 9   | 8   | 17    |                  |
|                        | Unknown  | 45  | 43  | 88    |                  |
| Urinary protein        | +++      | 0   | 1   | 1     | N.S.             |
|                        | ++       | 4   | 2   | 6     |                  |
|                        | +        | 17  | 19  | 36    |                  |
|                        | ±        | 14  | 19  | 33    |                  |
|                        | —        | 46  | 38  | 84    |                  |
|                        | Unknown  | 9   | 11  | 20    |                  |
| Glucosuria             | +        | 0   | 0   | 0     | N.S.             |
|                        | —        | 71  | 71  | 142   |                  |
|                        | Unknown  | 19  | 19  | 38    |                  |

総合臨床効果を著効，有効，無効の3段階に判定した (Table 2)。

10. 主治医判定

臨床症状および検査所見を指標に著効，有効，やや有効，無効の4段階で臨床効果を判定し，また副作用については，6.の規定に従い判定した。さらに，臨床効果と副作用を勘案したうえで，各症例に対する有用性を，非常に不満を0%，非常に満足を100%とするアナログスケール上に記録した。

11. データの解析方法

試験終了後，各施設の試験参加医立合いのもとコントローラーにより Key code が開かれ，MLX 群および PPA 群に分けて各観察項目について集計比較すると

もに，両群間の患者背景の均質性を確認した。解析方法としては，MANN-WHITNEY のU検定 ( $Z_0$ )， $\chi^2$ -検定 ( $\chi_0^2$ )，FISHER の直接確率法 (P) により行ない，有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

投与した総症例数は MLX 101 例および PPA 102 例の合計 203 例であり，このうち薬効評価に採用した症例数は MLX 87 例，PPA 88 例の合計 175 例，安全性の評価に採用した症例数は MLX 99 例，PPA 100 例の合計 199 例，また患者背景の解析に採用した症例数は両群とも 90 例，合計 180 例であった (Table 3)。両群の除外および脱落症例の内訳は Table 4 に示した。投与前の尿細菌数が  $10^4$  コ/ml 未満であった除外症例は 17 例，

Table 6 Age distribution

|     | 16—19 | 20—29 | 30—39 | 40—49 | 50—59 | 60—69 | Total | Statistical test |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| MLX | 3     | 11    | 33    | 11    | 19    | 13    | 90    | N.S.             |
| PPA | 3     | 19    | 31    | 10    | 12    | 15    | 90    |                  |

All patients were female.

Table 7 Organisms isolated from patients before treatment

| Organisms        |                                                                |                         |  | MLX | PPA | Total | Statistical analysis |
|------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|--|-----|-----|-------|----------------------|
| Single infection |                                                                |                         |  | 82  | 86  | 168   | N.S.                 |
| Mixed infection  |                                                                |                         |  | 8   | 4   | 12    |                      |
| Single infection | GNR                                                            | <i>E. coli</i>          |  | 63  | 70  | 133   | N.S.                 |
|                  |                                                                | <i>K. pneumoniae</i>    |  | 3   | 6   | 9     | N.S.                 |
|                  |                                                                | <i>Enterobacter</i> sp. |  | 2   | 0   | 2     | N.S.                 |
|                  |                                                                | <i>P. mirabilis</i>     |  | 2   | 2   | 4     | N.S.                 |
|                  |                                                                | <i>Pseudomonas</i> sp.  |  | 3   | 1   | 4     | N.S.                 |
|                  |                                                                | Total                   |  | 73  | 79  | 152   | N.S.                 |
|                  | GPC                                                            | <i>S. aureus</i>        |  | 4   | 3   | 7     | N.S.                 |
|                  |                                                                | <i>S. epidermidis</i>   |  | 4   | 4   | 8     | N.S.                 |
|                  |                                                                | <i>S. faecalis</i>      |  | 1   | 0   | 1     | N.S.                 |
|                  |                                                                | Total                   |  | 9   | 7   | 16    | N.S.                 |
| Mixed infection  | <i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>                           |                         |  | 0   | 1   | 1     | N.S.                 |
|                  | <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>                          |                         |  | 4   | 1   | 5     | N.S.                 |
|                  | <i>C. freundii</i> + <i>E. cloacae</i>                         |                         |  | 0   | 1   | 1     | N.S.                 |
|                  | <i>S. epidermidis</i> + <i>Pseudomonas</i> sp.                 |                         |  | 3   | 1   | 4     | N.S.                 |
|                  | <i>E. coli</i> + <i>P. maltophilia</i> + <i>P. fluorescens</i> |                         |  | 1   | 0   | 1     | N.S.                 |
|                  | Total                                                          |                         |  | 8   | 4   | 12    | N.S.                 |
|                  | Total                                                          |                         |  | 90  | 90  | 180   | —                    |

年齢が70歳以上で除外した症例は6例であり、合計23例が除外症例として患者背景の解析より除かれた。また、来院せず脱落した5例のうち3例と、年齢制限により除外した6例のうち1例（来院せず）の合計4例は副作用について何の情報も得られなかったので安全性の解析には採用しなかった。従って除外症例23例と脱落症例5例の合計28例は薬効評価の解析より除いた。除外・脱落理由のそれぞれについて、両群間で有意差は認められなかった。

1. 患者背景

投与前の排尿痛、膿尿、頻尿、尿沈渣、尿細菌の程度、尿蛋白、尿糖についてはTable 5に示したように両群間の偏りは認められず、また年齢分布については、Table 6に示したようにMLXに50代、PPAに20代の患者が多かったが有意差はみられなかった。その他の項目についても偏りはみられなかった。

投薬前の尿細菌としてはTable 7に示すように単独感

染168例（93.3%）中グラム陰性桿菌が152例（90.5%）を占め、さらにその内133例（87.5%）が*E.coli*であった。その他*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*の順で検出されたが、出現頻度においては両群間に偏りは認められなかった。

MIC値の分布をTable 8に示した。MLXに対し10<sup>8</sup>接種では80%以上の株が3.13 µg/ml以下のMIC値を示し、10<sup>6</sup>接種ではさらに1段階感受性が上がり80%以上の株が1.56 µg/ml以下のMIC値を示した。一方、PPAに対し80%以上の株が感受性を有するMIC値は、10<sup>8</sup>接種では12.5 µg/ml、10<sup>6</sup>接種では6.25 µg/mlであり、MLXに比べMIC値は2段階大きかった。10<sup>8</sup>接種でMIC値が0.39 µg/ml以下の株はMLXで185株中80株（43.2%）みられたのに反し、PPAでは全くみられず、10<sup>6</sup>接種でも同様にMLXは185株中129株（69.7%）でPPAは0株であった。以上のよう

Table 8 Distribution of MIC of organisms isolated before treatment

| Inoculum size (cells/ml) | MIC (µg/ml) | MLX group                 |                           | PPA group                 |                           |
|--------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                          |             | Susceptibility to MLX (A) | Susceptibility to PPA (B) | Susceptibility to MLX (C) | Susceptibility to PPA (D) |
| 10 <sup>8</sup>          | ≤0.2        | 1                         | 0                         | 2                         | 0                         |
|                          | 0.39        | 40                        | 0                         | 37                        | 0                         |
|                          | 0.78        | 19                        | 0                         | 26                        | 3                         |
|                          | 1.56        | 12                        | 42                        | 9                         | 36                        |
|                          | 3.13        | 4                         | 21                        | 4                         | 23                        |
|                          | 6.25        | 5                         | 7                         | 2                         | 8                         |
|                          | 12.5        | 1                         | 4                         | 4                         | 7                         |
|                          | 25          | 5                         | 8                         | 4                         | 3                         |
|                          | 50          | 7                         | 2                         | 2                         | 2                         |
|                          | 100         | 0                         | 6                         | 1                         | 4                         |
|                          | >100        | 0                         | 4                         | 0                         | 5                         |
|                          | Total       | 94                        | 94                        | 91                        | 91                        |
| 10 <sup>6</sup>          | ≤0.2        | 14                        | 0                         | 11                        | 0                         |
|                          | 0.39        | 47                        | 0                         | 57                        | 0                         |
|                          | 0.78        | 13                        | 13                        | 6                         | 21                        |
|                          | 1.56        | 3                         | 51                        | 6                         | 40                        |
|                          | 3.13        | 2                         | 8                         | 0                         | 14                        |
|                          | 6.25        | 2                         | 2                         | 2                         | 2                         |
|                          | 12.5        | 4                         | 5                         | 4                         | 4                         |
|                          | 25          | 7                         | 5                         | 5                         | 1                         |
|                          | 50          | 2                         | 2                         | 0                         | 1                         |
|                          | 100         | 0                         | 8                         | 0                         | 7                         |
|                          | >100        | 0                         | 0                         | 0                         | 1                         |
|                          | Total       | 94                        | 94                        | 91                        | 91                        |





に MLX が PPA に比べ、約 4 倍抗菌力の強い結果が得られたが、MLX、PPA 投与群の MLX および PPA に対する MIC 値の分布においては有意差は認められなかった。

2. 効果判定

薬効解析対象症例 175 例 (MLX 87 例、PPA 88 例) について UTI 薬効評価基準 (第 2 版) により判定を行った。その結果、Table 9 と Table 10 に示したとおり MLX では著効 70 例 (80.5%)、有効 14 例 (16.1%)、無効 3 例 (3.4%) であり、著効率は 80.5%、有効率は 96.6% であった。一方、PPA では著効 68 例 (77.3%)、

有効 17 例 (19.3%)、無効 3 例 (3.4%) であり、著効率は 77.3%、有効率は 96.6% であった。両群を比較すると、有効率では全く同率であり、著効率でわずかに MLX が高値を示したが、両群間で有意差は認められなかった。

症状 (排尿痛) については MLX と PPA で各々「消失」94.3%、97.7%、「軽快」2.3%、1.1%、「不変」3.4%、1.1% であり、両群間に有意差は認められなかった。

膿尿については MLX と PPA で各々「正常化」82.8%、89.8%、「改善」9.2%、4.5%、「不変」8.0%、5.7

Table 11 Clinical efficacy

|                           | Efficacy                | MLX       | PPA       | Statistical test |
|---------------------------|-------------------------|-----------|-----------|------------------|
| Pain on urination         | Resolved                | 82 (94.3) | 86 (97.7) | N.S.             |
|                           | Improved                | 2 ( 2.3)  | 1 ( 1.1)  |                  |
|                           | Persisted               | 3 ( 3.4)  | 1 ( 1.1)  |                  |
| Pyuria                    | Cleared                 | 72 (82.8) | 79 (89.8) | N.S.             |
|                           | Decreased               | 8 ( 9.2)  | 4 ( 4.5)  |                  |
|                           | Unchanged               | 7 ( 8.0)  | 5 ( 5.7)  |                  |
| Bacteriuria               | Eliminated              | 78 (89.7) | 73 (83.0) | N.S.             |
|                           | Decreased <sup>a)</sup> | 5 ( 5.7)  | 9 (10.2)  |                  |
|                           | Unchanged               | 4 ( 4.6)  | 6 ( 6.8)  |                  |
| Overall clinical efficacy | Excellent               | 70 (80.5) | 68 (77.3) | N.S.             |
|                           | Moderate                | 14 (16.1) | 17 (19.3) |                  |
|                           | Poor                    | 3 ( 3.4)  | 3 ( 3.4)  |                  |

a): Included replacement

Table 12 Bacteriological response  
—Included mixed infection—

| Drug Response |                        | MLX        |           | PPA        |           | Statistical analysis |
|---------------|------------------------|------------|-----------|------------|-----------|----------------------|
| Organisms     |                        | Eradicated | Persisted | Eradicated | Persisted |                      |
| GMR           | <i>E. coli</i>         | 64 (97.0%) | 2         | 66 (94.3%) | 4         | N.S.                 |
|               | <i>K. pneumoniae</i>   | 6          | 0         | 7          | 0         | N.S.                 |
|               | <i>P. mirabilis</i>    | 2          | 0         | 3          | 0         | N.S.                 |
|               | <i>E. cloacae</i>      | 2          | 0         | 1          | 0         | N.S.                 |
|               | <i>Pseudomonas</i> sp. | 6          | 1         | 2          | 0         | N.S.                 |
|               | <i>C. freundii</i>     | 0          | 0         | 1          | 0         | —                    |
|               | GMR total              | 80 (96.4%) | 3         | 80 (95.2%) | 4         | N.S.                 |
| GPC           | <i>S. aureus</i>       | 5          | 0         | 3          | 1         | N.S.                 |
|               | <i>S. epidermidis</i>  | 5          | 1         | 2          | 2         | N.S.                 |
|               | <i>S. faecalis</i>     | 1          | 0         | 0          | 0         | —                    |
|               | GPC total              | 11 (91.7%) | 1         | 5 (62.5%)  | 3         | N.S.                 |
| Total strains |                        | 91 (95.8%) | 4         | 85 (92.4%) | 7         | N.S.                 |

Table 13 Bacteriological response  
—Single infection—

| Organisms |                        | Drug Response |  | MLX        |           | PPA        |           | Statistical analysis |
|-----------|------------------------|---------------|--|------------|-----------|------------|-----------|----------------------|
|           |                        |               |  | Eradicated | Persisted | Eradicated | Persisted |                      |
| GNR       | <i>E. coli</i>         |               |  | 60 (96.8%) | 2         | 64 (94.1%) | 4         | N.S.                 |
|           | <i>K. pneumoniae</i>   |               |  | 3          | 0         | 6          | 0         | N.S.                 |
|           | <i>P. mirabilis</i>    |               |  | 2          | 0         | 2          | 0         | N.S.                 |
|           | <i>E. cloacae</i>      |               |  | 2          | 0         | 0          | 0         | —                    |
|           | <i>Pseudomonas</i> sp. |               |  | 1          | 1         | 1          | 0         | N.S.                 |
|           | GNR total              |               |  | 68 (95.8%) | 3         | 73 (94.8%) | 4         | N.S.                 |
| GPC       | <i>S. aureus</i>       |               |  | 4          | 0         | 2          | 1         | N.S.                 |
|           | <i>S. epidermidis</i>  |               |  | 3          | 1         | 2          | 2         | N.S.                 |
|           | <i>S. faecalis</i>     |               |  | 1          | 0         | 0          | 0         | —                    |
|           | GPC total              |               |  | 8 (88.9%)  | 1         | 4 (57.1%)  | 3         | N.S.                 |
| Total     |                        |               |  | 76 (95.0%) | 4         | 77 (91.7%) | 7         | N.S.                 |

Table 14 Isolated organisms after the treatment

| MLX                               |                       | PPA                       |                                                                 |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Causative strain                  | Replaced strain       | Causative strain          | Replaced strain                                                 |
| <i>S. aureus</i> (E)              | <i>S. epidermidis</i> | <i>E. coli</i> (E)        | <i>P. aeruginosa</i>                                            |
| <i>E. coli</i> (E)                | <i>S. epidermidis</i> | <i>E. coli</i> (E)        | <i>S. epidermidis</i>                                           |
| <i>E. coli</i> (E)                | <i>S. epidermidis</i> | <i>P. mirabilis</i> (E)   | <i>S. epidermidis</i>                                           |
| <i>S. epidermidis</i> (E)         | <i>S. aureus</i>      | <i>K. pneumoniae</i> (E)  | <i>S. epidermidis</i>                                           |
| <i>S. aureus</i> (E)              | <i>S. epidermidis</i> | <i>E. coli</i> (E)        | <i>P. aeruginosa</i>                                            |
| (E) : Eradicated, (P) : Persisted |                       | <i>E. coli</i> (E)        | <i>S. epidermidis</i>                                           |
|                                   |                       | <i>E. coli</i> (E)        | <i>S. epidermidis</i>                                           |
|                                   |                       | <i>S. epidermidis</i> (E) | <i>K. pneumoniae</i>                                            |
|                                   |                       | <i>E. coli</i> (P)        | <i>E. coli</i><br><i>S. marcescens</i><br><i>P. maltophilia</i> |
|                                   |                       | <i>E. coli</i> (E)        | <i>P. aeruginosa</i>                                            |
|                                   |                       |                           |                                                                 |

Table 15 Isolated organisms after the treatment

| Organisms                                           |                        | Drug | MLX | PPA | Statistical analysis |
|-----------------------------------------------------|------------------------|------|-----|-----|----------------------|
| GPC                                                 | <i>S. aureus</i>       |      | 1   | 0   | N.S.                 |
|                                                     | <i>S. epidermidis</i>  |      | 4   | 4   | N.S.                 |
|                                                     | GPC total              |      | 5   | 4   | N.S.                 |
| GNR                                                 | <i>K. pneumoniae</i>   |      | 0   | 1   | N.S.                 |
|                                                     | <i>Pseudomonas</i> sp. |      | 0   | 4   | N.S.                 |
|                                                     | <i>S. marcescens</i>   |      | 0   | 1   | N.S.                 |
|                                                     | GNR total              |      | 0   | 6   | P < 0.05             |
| Total                                               |                        |      | 5   | 10  | N.S.                 |
| No. of cases isolated organisms after the treatment |                        |      | 5   | 9   | N.S.                 |

%であり、両群間に有意な差はみられなかった。

また、細菌尿ではMLXとPPAで各々「陰性化」89.7%, 83.0%, 「減少」(菌交代を含む) 5.7%, 10.2%, 「不変」4.6%, 6.8% という結果になったが、他の項目同様、有意差は認められなかった (Table 11)。

起炎菌別細菌学的効果をみた結果を Table 12 に示した。起炎菌別細菌学的効果では *E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌の消失率は高く MLX では83株中80株 (96.4%), PPA では84株中80株 (95.2%) が消失し、

またグラム陽性球菌についても、MLX は12株中11株 (91.7%), PPA は8株中5株 (62.5%) が消失した。起炎菌全体ではMLXは95株中91株 (95.8%), PPA は92株中85株 (92.4%) が消失した。また、単独感染のみについて検討した結果を Table 13 に示したが、いずれの場合にも両群の消失率には有意差は認められなかった。

投与後出現菌は Table 14 および Table 15 に示した。MLX ではグラム陽性球菌5株が投薬後に出現し、

Table 16 Overall clinical efficacy classified by the causative organisms  
—Single infection—

| Organisms              |                       | Overall clinical efficacy | MLX        | PPA        | Statistical analysis |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|------------|------------|----------------------|
| GNR                    | <i>E. coli</i>        | Excellent                 | 53 (85.5%) | 55 (80.9%) | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 8 (12.9%)  | 12 (17.6%) |                      |
|                        |                       | Poor                      | 1 ( 1.6%)  | 1 ( 1.5%)  |                      |
|                        | <i>K. pneumoniae</i>  | Excellent                 | 3 (100%)   | 5 (83.3%)  | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 0 —        | 1 (16.7%)  |                      |
|                        |                       | Poor                      | 0 —        | 0 —        |                      |
|                        | <i>P. mirabilis</i>   | Excellent                 | 2 (100%)   | 1 (50.0%)  | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 0 —        | 1 (50.0%)  |                      |
|                        |                       | Poor                      | 0 —        | 0 —        |                      |
|                        | <i>E. cloacae</i>     | Excellent                 | 2 (100%)   | 0 —        | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 0 —        | 0 —        |                      |
|                        |                       | Poor                      | 0 —        | 0 —        |                      |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | Excellent             | 1 (50.0%)                 | 1 (100%)   | N.S.       |                      |
|                        | Good                  | 1 (50.0%)                 | 0 —        |            |                      |
|                        | Poor                  | 0 —                       | 0 —        |            |                      |
| GNR Total              | Excellent             | 61 (85.9%)                | 62 (80.5%) | N.S.       |                      |
|                        | Good                  | 9 (12.7%)                 | 14 (18.2%) |            |                      |
|                        | Poor                  | 1 ( 1.4%)                 | 1 ( 1.3%)  |            |                      |
| GPC                    | <i>S. aureus</i>      | Excellent                 | 0 —        | 2 (66.7%)  | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 2 (50.0%)  | 0 —        |                      |
|                        |                       | Poor                      | 2 (50.0%)  | 1 (33.3%)  |                      |
|                        | <i>S. epidermidis</i> | Excellent                 | 1 (25.0%)  | 1 (25.0%)  | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 3 (75.0%)  | 2 (50.0%)  |                      |
|                        |                       | Poor                      | 0 —        | 1 (25.0%)  |                      |
|                        | <i>S. faecalis</i>    | Excellent                 | 1 (100%)   | 0 —        | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 0 —        | 0 —        |                      |
|                        |                       | Poor                      | 0 —        | 0 —        |                      |
|                        | GPC Total             | Excellent                 | 2 (22.2%)  | 3 (42.9%)  | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 5 (55.6%)  | 2 (28.6%)  |                      |
|                        |                       | Poor                      | 2 (22.2%)  | 2 (28.6%)  |                      |
| Total strains          |                       | Excellent                 | 63 (78.8%) | 65 (77.4%) | N.S.                 |
|                        |                       | Good                      | 14 (17.5%) | 16 (19.0%) |                      |
|                        |                       | Poor                      | 3 ( 3.8%)  | 3 ( 3.6%)  |                      |

Table 17 MIC and overall clinical efficacy of MLX and PPA

| Inoculum size            | Drug        | MLX                      |    |   |   | PPA                      |    |    |   | Statistical analysis<br>$\chi^2$ and U test |
|--------------------------|-------------|--------------------------|----|---|---|--------------------------|----|----|---|---------------------------------------------|
|                          |             | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | ++ | + | - | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | ++ | +  | - |                                             |
| 10 <sup>8</sup> cells/ml | $\leq 1.56$ | 56                       | 9  | 1 |   | $\leq 6.25$              | 53 | 12 | 0 | N.S.                                        |
|                          | $\geq 3.13$ | 9                        | 5  | 2 |   | $\geq 12.5$              | 13 | 4  | 3 | N.S.                                        |
| 10 <sup>6</sup> cells/ml | $\leq 1.56$ | 59                       | 9  | 1 |   | $\leq 6.25$              | 58 | 14 | 0 | N.S.                                        |
|                          | $\geq 3.13$ | 6                        | 5  | 2 |   | $\geq 12.5$              | 8  | 2  | 3 | N.S.                                        |

++ : Excellent, + : Good, - : Poor

Table 18 Clinical efficacy judged by doctor

|           | MLX        | PPA        | Statistical analysis |
|-----------|------------|------------|----------------------|
| Excellent | 63 (72.4%) | 62 (70.5%) | N.S.                 |
| Good      | 17 (19.5%) | 20 (22.7%) |                      |
| Fair      | 5          | 4          |                      |
| Poor      | 2          | 2          |                      |
| Total     | 87         | 88         |                      |

*Staphylococcus epidermidis* 4株, *Staphylococcus aureus* 1株であり, グラム陰性桿菌は出現しなかった。一方, PPA ではグラム陽性球菌4株とグラム陰性桿菌6株が出現し, 前者では *Staphylococcus epidermidis* 4株, 後者では *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 4株, *Serratia marcescens* 1株であったが, 両群のグラム陽性球菌出現菌株数の間には, 有意差は認められなかったが, グラム陰性桿菌では

PPA 群に有意に多く出現した。  
また, 単独感染例における有効率は MLX で 98.6%, PPA で 98.7%, 著効率は MLX で 85.9%, PPA で 80.5% であったが有意差は認められなかった (Table 16)。  
投与前分離菌の MLX および PPA に対する MIC 値と臨床効果をみた結果を Table 17 に示した。MLX の感受性と臨床効果との関連性を 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で区切り, また PPA は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で区切り比較検討した結果, 10<sup>8</sup> および 10<sup>6</sup> 接種において, 両群の感受性と臨床効果に有意差は認められなかった。  
主治医による臨床症状および検査所見を指標にした臨床効果判定の結果を Table 18 に示す。MLX と PPA で著効は各々 63 例 (72.4%), 62 例 (70.5%), 有効は各々 17 例 (19.5%), 20 例 (22.7%) となり有効率は各々 91.9%, 93.2% となったが, 両群間に有意差は認められなかった。  
3. 副作用

Table 19 Side effects

| Drugs | No. of cases without side effects | No. of cases with side effects |    |        |        | Total |
|-------|-----------------------------------|--------------------------------|----|--------|--------|-------|
|       |                                   | +++                            | ++ | +      | Total  |       |
| MLX   | 95 (96%)                          | 0                              | 0  | 4 (4%) | 4 (4%) | 99    |
| PPA   | 99 (99%)                          | 0                              | 0  | 1 (1%) | 1 (1%) | 100   |
| Total | 194                               | 0                              | 0  | 5      | 5      | 199   |

+++ : Discontinued due to side effect  
++ : Treatment for side effect was necessary, but continued  
+ : Treatment for side effect was not necessary, and continued

MLX group 5-5 : heaviness of head (3rd. day)  
15-5 : heaviness of head and weakness (3rd. day)  
27-5 : heaviness of head (2nd. day)  
30-1 : nausea and vomiting (1st. day)  
PPA group 25-2 : rash and itching (2nd. day)

Table 20-1 Laboratory findings (MLX)

| Case No.        | RBC ( $\times 10^4$ ) |                    | Hb                |                   | Ht                |                   | WBC                   |                       |
|-----------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
|                 | Before                | After              | Before            | After             | Before            | After             | Before                | After                 |
| 1-2             | 434                   | 442                | 14.1              | 14.2              | 43.0              | 43.4              | 5400                  | 5200                  |
| 1-4             | 446                   | 435                | 13.8              | 13.6              | 43.5              | 43.0              | 8900                  | 8100                  |
| 16-3            | 430                   | 427                | 13.4              | 12.8              | 41.0              | 40.0              | 7500                  | 7000                  |
| 16-4            | 395                   | 401                | 12.3              | 12.4              | 31.0              | 32.0              | 8400                  | 7000                  |
| 16-5            | 448                   | 440                | 14.4              | 14.8              | 41.0              | 43.0              | 4600                  | 4700                  |
| 17-1            | 392                   | 396                | 11.8              | 11.9              | 38.0              | 39.0              | 6800                  | 6700                  |
| 17-3            | 384                   | 395                | 11.0              | 11.2              | 38.0              | 39.0              | 8000                  | 7800                  |
| 17-5            | 385                   | 378                | 11.0              | 10.9              | 37.0              | 39.0              | 8300                  | 7890                  |
| 18-1            | 378                   | 416                | 11.4              | 11.5              | 31.0              | 34.0              | 5600                  | 4900                  |
| 18-2            | 433                   | 430                | 12.6              | 11.9              | 37.0              | 39.0              | 4800                  | 5200                  |
| 18-6            | 443                   | 440                | 13.2              | 13.1              | 40.0              | 40.0              | 5800                  | 5700                  |
| 24-5            | 410                   | 412                | 12.3              | 12.4              | 41.0              | 40.0              | 6400                  | 6800                  |
| 24-6            | 397                   | 392                | 11.5              | 11.4              | 39.0              | 39.0              | 6800                  | 6400                  |
| Mean $\pm$ S.E. | 413.5<br>$\pm 7.6$    | 415.7<br>$\pm 6.3$ | 12.5<br>$\pm 0.3$ | 12.5<br>$\pm 0.3$ | 38.5<br>$\pm 1.1$ | 39.3<br>$\pm 0.9$ | 6715.4<br>$\pm 396.0$ | 6407.7<br>$\pm 323.1$ |

| Case No.        | S-GOT             |                   | S-GPT             |                   | Al-P   |       | BUN               |                   | S-creatinine       |                    |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|-------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                 | Before            | After             | Before            | After             | Before | After | Before            | After             | Before             | After              |
| 1-2             | 30                | 27                | 21                | 20                | 40     | 42    | 11.0              | 11.0              | 0.7                | 0.7                |
| 1-4             | 14                | 16                | 7                 | 9                 | 45     | 39    | 13.0              | 13.0              | 1.0                | 1.0                |
| 16-3            | 26                | 25                | 12                | 15                | 4.6    | 3.9   | 10.4              | 12.6              | 0.84               | 0.74               |
| 16-4            | 29                | 28                | 18                | 18                | 5.7    | 5.4   | 12.3              | 13.1              | 1.15               | 1.09               |
| 16-5            | 26                | 30                | 17                | 10                | 6.2    | 6.0   | 18.0              | 16.2              | 1.05               | 1.01               |
| 17-1            | 28                | 27                | 19                | 19                |        |       | 18.0              | 17.0              | 0.92               | 0.93               |
| 17-3            | 29                | 27                | 13                | 13                |        |       | 13.2              | 14.2              | 0.8                | 0.92               |
| 17-5            | 28                | 26                | 15                | 14                |        |       | 19.3              | 20.1              | 1.08               | 1.09               |
| 18-1            | 34                | 37                | 14                | 13                | 5.7    | 4.9   | 17.5              | 16.8              | 1.02               | 0.77               |
| 18-2            | 15                | 20                | 7                 | 9                 | 4.3    | 5.2   | 16.5              | 17.1              | 0.84               | 0.8                |
| 18-6            | 31                | 28                | 14                | 15                |        |       | 15.8              | 17.0              | 0.9                | 0.92               |
| 24-5            | 22                | 24                | 16                | 17                |        |       | 18.0              | 16.0              | 0.96               | 0.90               |
| 24-6            | 27                | 25                | 18                | 14                |        |       | 18.0              | 19.0              | 0.98               | 0.96               |
| Mean $\pm$ S.E. | 26.1<br>$\pm 1.6$ | 26.2<br>$\pm 1.4$ | 14.7<br>$\pm 1.2$ | 14.3<br>$\pm 1.0$ |        |       | 15.5<br>$\pm 0.9$ | 15.6<br>$\pm 0.7$ | 0.94<br>$\pm 0.03$ | 0.91<br>$\pm 0.03$ |

投与期間中に発現した副作用は、MLX では4例、PPA では1例にみられ、その詳細を Table 19に示した。MLX では軽度の頭重感が3例にみられたが、副作用に対する処置は不要でありそのまま投薬を継続した。また投薬1日目に悪心・嘔吐を訴えた1例は患者が自発的に服薬を中止したものであり、治療を要するものではなかった。一方、PPA では軽度の皮疹、かゆみが発現した1例のみであった。副作用発現率は MLX で4.0%、PPA で1.0%であったが両群間に有意差は認めら

れなかった。

投与開始前および投与終了後に臨床検査を実施した症例数は MLX で13例、PPA では12例であった。臨床検査値の詳細は Table 20-1, 2に示したが、薬剤に起因すると思われる異常値は全く認められなかった。

4. 有用性

臨床効果と副作用を勘案し、主治医による有用性判定を、非常に不満を0%、非常に満足を100%とするアナログスケール上で行なった結果を Table 21に示した。

Table 20-2 Laboratory findings (PPA)

| Case No.        | RBC ( $\times 10^4$ ) |                    | Hb                |                   | Ht                |                   | WBC                   |                       |
|-----------------|-----------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
|                 | Before                | After              | Before            | After             | Before            | After             | Before                | After                 |
| 1-1             | 431                   | 425                | 13.8              | 13.5              | 42.0              | 41.7              | 7100                  | 7200                  |
| 1-3             | 429                   | 420                | 13.4              | 13.4              | 41.7              | 41.1              | 6700                  | 6600                  |
| 16-1            | 415                   | 403                | 11.3              | 11.4              | 39.0              | 40.0              | 6500                  | 7000                  |
| 16-2            | 405                   | 400                | 11.8              | 11.6              | 31.0              | 30.0              | 6700                  | 6400                  |
| 16-6            | 397                   | 405                | 11.0              | 10.9              | 40.0              | 39.0              | 8000                  | 6500                  |
| 17-2            | 422                   | 420                | 12.3              | 12.6              | 39.0              | 37.9              | 8400                  | 8000                  |
| 17-4            | 398                   | 399                | 12.0              | 12.4              | 36.0              | 38.0              | 7800                  | 7400                  |
| 17-6            | 408                   | 403                | 14.1              | 13.9              | 40.2              | 39.8              | 6200                  | 5800                  |
| 18-3            | 469                   | 456                | 15.1              | 14.8              | 42.0              | 41.0              | 5500                  | 6000                  |
| 18-4            | 431                   | 435                | 13.2              | 13.3              | 40.0              | 41.0              | 7400                  | 7200                  |
| 18-5            | 404                   | 405                | 11.9              | 11.8              | 32.0              | 31.0              | 6900                  | 6400                  |
| 24-4            | 380                   | 384                | 11.8              | 12.0              | 38.0              | 39.0              | 6800                  | 6700                  |
| Mean $\pm$ S.E. | 415.8<br>$\pm 6.6$    | 412.9<br>$\pm 5.6$ | 12.6<br>$\pm 0.4$ | 12.6<br>$\pm 0.3$ | 38.4<br>$\pm 1.1$ | 38.3<br>$\pm 1.1$ | 7000.0<br>$\pm 232.6$ | 6766.7<br>$\pm 179.4$ |

| Case No.        | S-GOT             |                   | S-GPT             |                   | Al-P   |       | BUN               |                   | S-creatinine       |                    |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|-------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                 | Before            | After             | Before            | After             | Before | After | Before            | After             | Before             | After              |
| 1-1             | 17                | 17                | 19                | 20                | 45     | 45    | 13.0              | 12.0              | 1.0                | 1.0                |
| 1-3             | 16                | 15                | 17                | 11                | 85     | 88    | 13.0              | 12.0              | 1.0                | 1.1                |
| 16-1            | 27                | 29                | 14                | 13                | 4.5    | 5.2   | 19.1              | 18.2              | 0.9                | 1.02               |
| 16-2            | 32                | 30                | 15                | 14                | 5.9    | 5.4   | 16.8              | 17.0              | 1.01               | 0.94               |
| 16-6            | 29                | 27                | 13                | 14                | 3.9    | 4.1   | 11.2              | 10.9              | 0.9                | 0.71               |
| 17-2            | 36                | 33                | 18                | 16                |        |       | 23.0              | 15.3              | 0.99               | 0.94               |
| 17-4            | 24                | 29                | 14                | 15                |        |       | 17.4              | 17.3              | 0.97               | 0.96               |
| 17-6            | 21                | 23                | 18                | 17                |        |       | 13.6              | 16.0              | 0.8                | 0.9                |
| 18-3            | 20                | 23                | 11                | 10                |        |       | 10.1              | 12.1              | 0.63               | 0.7                |
| 18-4            | 27                | 26                | 13                | 15                | 4.7    | 3.8   | 18.2              | 19.0              | 0.94               | 0.98               |
| 18-5            | 19                | 21                | 14                | 15                | 5.9    | 5.4   | 19.8              | 17.2              | 1.20               | 1.01               |
| 24-4            | 29                | 25                | 16                | 17                |        |       | 14.5              | 16.0              | 0.87               | 0.90               |
| Mean $\pm$ S.E. | 24.8<br>$\pm 1.8$ | 24.8<br>$\pm 1.5$ | 15.2<br>$\pm 0.7$ | 14.8<br>$\pm 0.8$ |        |       | 15.8<br>$\pm 1.2$ | 15.3<br>$\pm 0.8$ | 0.93<br>$\pm 0.04$ | 0.93<br>$\pm 0.03$ |

Table 21 Evaluation of usefulness judged by doctor

| MLX   |                 | .PPA  |
|-------|-----------------|-------|
| 87    | Number of cases | 88    |
| 84.95 | Means           | 84.20 |
| 20.64 | S.D.            | 19.25 |
| 2.21  | S.E.            | 2.05  |

T-test : N.S.

平均値は MLX で 85.0% であり、一方、PPA では 84.2% であったが両群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

MLX は主としてグラム陰性菌に抗菌力が強く、一般の腸内細菌に対しては同系の NA や PA より抗菌力が強く<sup>1)</sup>、*E. coli* などに対する抗菌力が増強され、*Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を示すとされる合成抗菌剤である。また、耐性において NA や PA と交叉しにくいという特徴を持ち、本剤は経口投与によって消化管から吸収され尿中に抗菌活性を示すに十分な濃度の活性

体が排泄されることが知られている。このような事実  
は、グラム陰性桿菌を主要原因菌とする急性単純性膀胱  
炎に対して良好な効果が期待される。事実、私達も PA  
を対照薬として本剤の急性単純性膀胱炎に対する臨床効  
果、細菌学的効果、副作用および有用性等について二重  
盲検法で比較検討し、グラム陰性桿菌については MLX  
は PA の 2/3 量すなわち 1.0g/日の 3 日間投薬で PA  
1.5g/日と同等の臨床効果を示し、安全性もほぼ同等で  
あることが確認された<sup>11)</sup>。しかし、その試験において  
MLX 1.5g、3 分服投与 (0.5g×3 回) 群で副作用発  
現率は PA に比べ有意に高かった。今回は、PPA を対  
照薬剤として MLX の急性単純性膀胱炎に対する臨床効  
果、安全性および有用性を二重盲検法により比較検討  
し、MLX 1.5g/日の 4 分服投与法 (375mg×4 回) の  
副作用発生率の検討を目的とした。

投薬された症例は MLX 101 例、PPA 102 例であり、  
年齢分布において MLX 群に 50 代、PPA 群に 20 代が  
多かったが有意差なく、その他の背景因子にも両群間に  
偏りは認められなかった。UTI 薬効評価判定基準設定  
時、急性単純性膀胱炎に対し 70 歳未満では臨床効果に  
ついて年齢差は認められなかったことより本試験におい  
ても特に問題になるとは考えられない。起炎菌としては  
両群とも *E. coli* が大部分を占め単独感染例中 79.2%  
であった。またグラム陰性桿菌が起炎菌となっている単  
独感染例は 90.5% を占め、これらの値は本疾患を対象  
とした他の試験<sup>11,13,14)</sup>とほぼ同じ値であった。

投与前に検出された起炎菌の MLX および PPA に対  
する MIC 値の分布では MLX は PPA よりほぼ 2 段階  
低い MIC 値分布を示し、MLX の *in vitro* での抗菌  
力の成績とはほぼ一致した。

UTI 薬効評価判定基準 (第 2 版) による総合臨床効  
果では MLX および PPA で有効率は 96.6% と全く一  
致しており、また著効率では MLX が 80.5%、PPA  
が 77.3% となり数字上 MLX が高率であったが有意差  
は認められなかった。排尿痛および膿尿が消失した症例  
のうち細菌尿が減少もしくは菌交代した症例が MLX で  
は皆無であるのに反し、PPA は 8 例みられた。

因みに全症例中、尿中細菌が減少もしくは菌交代がみ  
られた症例は MLX で 5 例 (5.7%)、PPA で 9 例 (10.2  
) であり、全例が菌交代であった。

排尿痛、膿尿および尿中細菌の推移については両群間  
に差はみられなかった。前述のとおり MLX は PPA より  
強い抗菌力を有するにもかかわらず、各症状で差がみ  
られなかったことは、今回の投与量においては PPA は  
MLX より尿中排泄量が多かったと考えている。

安全性については自覚的副作用と臨床検査値について

検討した。自覚的副作用では MLX に頭痛 3 例、悪  
心、嘔吐 1 例の計 4 例 (4.0%)、PPA では皮膚疹・かゆ  
み 1 例 (1.0%) がみられ、いずれも処置を要せず軽度  
であった。MLX の副作用発現率は前回報告した結果と  
比べ MLX 1.0g/日、4 分服投与 (発現率 5.3%) およ  
び PPA 1.5g/日、分 3 または分 4 (発現率 1.2%) とは  
ほぼ同程度であった。このことは、MLX は 1.5g/日を 4  
分服投与することにより副作用発現率を 1.0g/日 4 分服  
投与時と同程度に抑えることが判明した。

臨床検査値については薬剤に起因すると思われる異常  
値は全く認められなかった。

主治医による効果判定では有効率で MLX は 91.9%、  
PPA は 93.2% となり総合臨床効果よりわずかに低率で  
あったが、両群で有意差はなく、また有用性判定につい  
てもほぼ同程度であった。

以上述べたとおり、MLX の 1 日投与量 1.5g を 4 分  
服投与することにより効果では PPA 0.75g/日と同等  
であり、副作用発現率では 3 分服投与時より大幅に低下  
し、PA の 1.5g/日および PPA の 0.75g/日とはほぼ同程  
度の発現率を示した。

## 文 献

- 1) 三橋 進, 他: AB-206 の *in vitro*, *in vivo* 抗  
菌作用. Chemotherapy 26 (S-4): 1~6, 1978
- 2) 五島瑛智子, 他: AB-206 の細菌学的評価, とく  
に *in vitro*, *in vivo* におけるグラム陰性桿菌に  
対する抗菌作用について. Chemotherapy 26 (S-  
4): 7~17, 1978
- 3) 小酒井望, 他: 最近臨床材料から分離した各種細  
菌に対する AB-206 の抗菌力について. Chemo-  
therapy 26 (S-4): 18~26, 1978
- 4) 西野武志, 他: 新合成化学療法剤 AB-206 に関  
する細菌学的評価. Chemotherapy 26 (S-4):  
27~40, 1978
- 5) 尾花芳樹, 他: 化学療法剤の投与法に関する実験  
的解析 (8) 緑膿菌に対する AB-206 の効果.  
Chemotherapy 26 (S-4): 41~47, 1978
- 6) 井沢昭雄, 他: 新化学療法剤 AB-206 の抗 菌 作  
用. Chemotherapy 26 (S-4): 48~59, 1978
- 7) 石神襄次, 他: 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
- 8) 大森弘之, 他: 急性単純性膀胱炎に対する AB-  
206 と Ampicillin の二重盲検比較試験. 西日本  
泌尿器科, 41: 431~444, 1979
- 9) 大井好忠, 他: 急性単純性膀胱炎に対する AB-  
206 と Nalidixic acid の二重盲検法による臨床  
的有用性の比較. 西日本泌尿器科, 41: 445~456  
1979
- 10) 大川光央, 他: 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. Chemotherapy

- 27 : 222~237, 1979
- 11) 石神襄次, 他: 急性単純性膀胱炎を対象とした AB-206 の臨床評価—二重盲検法による Piromidic acid との比較成績—. 西日本泌尿器科, 41: 201~221, 1979
- 12) UTI 研究会 (代表大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第二版), 1978
- 13) 石神襄次, 他: 二重盲検法による Pipemidic acid と Piromidic acid の急性下部尿路感染症に対する比較臨床試験. Jap. J. Antibiotics 29 : 167~177, 1976
- 14) 熊沢浄一, 他: 急性単純性膀胱炎に対する Pipemidic acid (PPA) の効果—二重盲検比較試験—. 西日本泌尿器科 38 : 112~134, 1976
- 15) Dolcol® 添付文書 (大日本製薬(株))
- 16) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, 再改訂. Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

## COMPARATIVE STUDIES OF THE EFFICACY, SAFETY AND USEFULNESS OF MILOXACIN AND PIPEMIDIC ACID ON ACUTE SIMPLE CYSTITIS BY DOUBLE-BLIND METHOD

JOJI ISHIGAMI, SADAO KAMIDONO, KOJI HIKOSAKA, YASUJI KURODA and NOBUMASA KATAOKA

Dept. of Urology, Kobe University School of Medicine

KYUBEI HIROOKA, NOBORU SHIMATANI and ATSUSHI ITANI

Dept. of Urology, Kansai Rosai Hospital

KIYOTERU KURODA and TOSHIKAZU SHIMIZU

Dept. of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

HIROSHI SAITO and KOJI NAKANO

Dept. of Urology, Kobe Rosai Hospital

YASUMASA TAKAHASHI

Dept. of Urology, Shinko Hospital

NOBORU ITO

Dept. of Urology, Kobe Social Insurance Central Hospital

SHINJI HARA and HIROSHI OOMAE

Hara Urological Clinic

TORU OHBE and KENTARO SHIDA

Dept. of Urology, Akashi Municipal Hospital

KENSUKE MAYUMI and MASUYOSHI HARADA

Dept. of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital

HIDEO OHSHIMA and TAKAYOSHI OGAWA

Dept. of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

SANTARO OHNO and SHIGENORI TADERA

Dept. of Urology, Himeji Red Cross Hospital

NOBUO KATAOKA

Dept. of Urology, Akoh Municipal Hospital

CHOZO YASUMURO

Dept. of Urology, Nippon Steel Hirohata Hospital



SUGURU HINENO

Dept. of Urology, Kobe Eikansai Hospital

Controller

TSUNEO TANAKA

Dept. of Health Administration, School of Health Sciences,

Faculty of Medicine, University of Tokyo

The efficacy, safety and usefulness on miloxacin(MLX) on acute simple cystitis were compared with those of pipemidic acid(PPA) by double-blind method. MLX was administered in a daily dose of 1.5g, divided 4 equal 375 mg(3 tablets of 125 mg tablet), and PPA was 0.75g (tid) for 3 consecutive days. The results were as follows :

1) The number of the cases which the efficacy was analysed, were 87 in MLX group and 88 in PPA group. The rates of elimination on bacteriuria were 89.7% in MLX group and 83.0% in PPA group. The rates of resolution on micturition pain were 94.3% and 97.7% and the rates of clearance on pyuria were 82.8% and 89.8% in MLX and PPA group respectively. Therefore, as a conclusion of overall clinical efficacy, the rates of marked effectiveness of MLX and PPA were 80.5% and 77.3% respectively, and the rate of effectiveness was 96.6% in both group. There was no significant difference between above results.

2) The rates of eradication of the causative organisms were 95.8% in MLX group and 92.4% in PPA group against all strains isolated, and 96.4% in MLX group and 85.2% in PPA group against gram-negative rods. There was no significant difference in these results.

3) Side effects in MLX administered, were observed in 4 cases ; 3 cases of heaviness of head and one case of nausea and vomiting. That in PPA group was observed in one case ; rash and itching. All of these side effects were transient and not serious. None of the treatment in these cases was needed. There was no significant difference between the frequency of side effects in MLX(4.0%) and in PPA (1.0%).

4) The usefulness in each case of acute simple cystitis administered these agents were judged by the attending doctors. There was no significant difference between the usefulness of MLX (85.0%) and that of PPA(84.2%).

As shown in this double-blind trial, MLX in a daily dose of 1.5g(qid) was confirmed to be same degree of clinical efficacy, safety and usefulness as those of PPA.