

産婦人科領域感染症に対する Ofloxacin (OFLX) と Amoxicillin
(AMPC) の薬効比較試験成績

高瀬善次郎*・河本 圭二・片山 誠
川崎医科大学産婦人科及びその協力機関

松田 静治*・柏倉 高・鈴木 正明
順天堂大学産婦人科

清水 哲也・牟禮 一秀・斎藤 聰史
旭川医科大学産婦人科及びその協力機関

一戸喜兵衛・牧野田 知・山口 辰美
北海道大学産婦人科

真木 正博・村田 誠
秋田大学産婦人科

千村 哲朗・松尾 正城・森崎 伸之
山形大学産婦人科

蜂屋 祥一・森本 紀・漆原 俊夫
北川 道弘・木村 英三・天野 善美
東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

貝原 学・小林 拓郎
東京大学医学部付属病院分院産婦人科

佐藤 和宏・穂垣 正暢・荒井 清
帝京大学産婦人科

張 南薫・福永 完吾・国井 勝昭
昭和大学産婦人科及びその協力機関

白水 健士¹⁾・松本ゆり子・神保 恒雄²⁾
東京船員保険病院産婦人科

1) 現 埼玉県立がんセンター

2) 現 東京労災病院

小原達也・松井幸雄・野田正和・平井慎一・飯田普也
東京共済病院産婦人科

小 幡 功
立正佼成会付属佼成病院産婦人科

林 茂・関 賢 一
川崎市立川崎病院産婦人科

水口 弘司・植村 次雄・土屋 新一・小清水 勉
横浜市立大学産婦人科

館野 政也・南 幹雄・林 義則

富山県立中央病院産婦人科

八神 喜昭・花田 征治・中谷 剛彬・池内 政弘

名古屋市立大学産婦人科及びその協力機関

二 宮 敬 宇

多治見市民病院産婦人科

野田克巳・白木信一郎・早崎源基・伊藤邦彦・堀口昌彦

宮崎千恵・馬場 義孝・近藤英明・鷺見裕久・岩砂真一

岐阜大学産婦人科及びその協力機関

岡田 弘二・山元 貴雄・保田 仁介

京都府立医科大学産婦人科

金 尾 昌 明

国立鱒江病院産婦人科

一條 元彦・島本 郁子・安藤 良弥・楊 世芳

奈良県立医科大学産婦人科学教室

西野 英男・長松 正章・高松 茂明

大手前病院産婦人科

野田 起一郎・堀 井 高 久

近畿大学産科婦人科学教室

本 郷 基 弘

岡山赤十字病院産婦人科

平 林 光 司

国立福山病院産婦人科

藤原 篤・占 部 武・木阪 義憲・内藤 博之

広島大学産婦人科

土 光 文 夫

社会保険広島市民病院産婦人科

鳥 越 正・高杉 信義・是澤 正寛・伊藤 武久

山口大学産婦人科及びその協力機関

白川 光一・井槌 邦雄・穴井 恵子

福岡大学産婦人科学教室

山邊 徹・高村慎一・秦 知紀・今道節夫・今村定臣

長崎大学産婦人科

久 保 田 健 二

国立長崎中央病院産婦人科

加藤 俊・畑瀬 哲郎・河野 勝一・泉 茂樹

久留米大学産婦人科学教室

前山昌男・田中敏洋

熊本大学産婦人科学教室

* 執筆者

(昭和 60 年 8 月 19 日受付)

ピリドンカルボン酸系の合成経口抗菌剤 Ofloxacin (OFLX) の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に検討する目的で、Amoxicillin (AMPC) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍とした。投与量は OFLX 1 日量 600 mg (分 3)、AMPC 1 日量 1,000 mg (分 4) であり、臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性を検討し、以下の成績を得た。

1) 臨床効果 (主治医判定): OFLX 投与群では 96 例のうち著明改善、改善を合わせた改善率は、86.5%、AMPC 投与群 96 例では 76.0% であり、OFLX 投与群が優れる傾向にあった ($\chi^2: P < 0.10$)。疾患別には、子宮内感染・子宮付属器炎 (A 群) において OFLX 投与群 62 例の改善率は 85.5%、AMPC 投与群 62 例では 80.7% で両投与群間に有意差は認められなかった。バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍 (B 群) においては、OFLX 投与群 34 例の改善率は 88.2% であり、AMPC 投与群 34 例では 67.6% であり、OFLX 投与群が優れる傾向にあった。

2) 臨床効果 (小委員会判定): OFLX 投与群 72 例のうち著効、有効を合わせた有効率は 83.3%、AMPC 投与群 67 例では 67.2% であり、OFLX 投与群で有意に優れていた ($\chi^2: P < 0.05$)。疾患別にみると、A 群および B 群いずれにおいても両投与群間に有意差は認められなかった。

3) 症例別細菌学的効果: OFLX 投与群 40 例では、陰性化 22 例、一部消失 1 例、菌交代 6 例、不変 4 例、不明 7 例で、AMPC 投与群 37 例では、陰性化 18 例、一部消失 2 例、菌交代 4 例、不変 5 例、不明 8 例で、それぞれの陰性化率について両投与群間に有意差は認められなかった。

4) 分離菌別細菌学的効果: 単独感染症例よりの分離菌の消失率は、OFLX 投与群 94.7%、AMPC 投与群 80.0% であり、また、混合感染症例では OFLX 投与群 85.7%、AMPC 投与群 87.9% で、いずれにおいても両投与群間に有意差は認められなかった。

5) 安全性: 副作用発現率は OFLX 投与群 123 例中 7 例 (5.7%)、AMPC 投与群 123 例中 7 例 (5.7%) であり、また、臨床検査値異常発現率は、OFLX 投与群 116 例中 4 例 (3.4%)、AMPC 投与群 119 例中 3 例 (2.5%) であり、いずれも両投与群間に有意差は認められなかった。

6) 有用性: OFLX 投与群 96 例では、非常に満足 22 例、満足 59 例、一方、AMPC 投与群 96 例では、非常に満足 15 例、満足 60 例で、両投与群間に有意差は認められなかった。また、疾患別に層別解析した場合も、両投与群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、OFLX は産婦人科領域感染症のうち、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍に対して、臨床的に高い有用性が示唆される薬剤と考えられた。

Ofloxacin (OFLX: DL-8280) は、第一製薬株式会社で開発されたピリドンカルボン酸系の新合成経口抗菌剤で、オキサジン環を有し、9 位にフッ素、10 位にメチルピペラジンが置換していることをその化学構造上の特徴とする薬剤である (Fig. 1)。

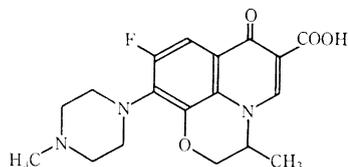
本剤は、グラム陰性菌はもとより、従来のピリドンカルボン酸系薬剤 Nalidixic acid (NA)、Piromidic acid (PA)、Pipemidic acid (PPA) がほとんど抗菌力を有していなかったグラム陽性菌に対しても強い抗菌力

を有し、また、近年開発された Norfloxacin (NFLX) と比較し、グラム陰性菌で同程度、グラム陽性菌で 1~3 管優れた MIC を示す¹⁾。さらに、OFLX の抗菌スペクトルは嫌気性菌にまで拡大されている²⁾。

本剤は経口投与により速やかに吸収され、血液・組織への移行性にも優れ、蓄積されることなく 48 時間以内に 90% 以上が未変化体のままで尿中に排泄される。

産婦人科領域の感染症から分離される細菌は、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. faecalis* などのグラム陽

Fig. 1 Chemical structure of ofloxacin (OFLX)



性菌から *E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌まで多種類に及ぶが, OFLX はこれらの細菌を包含する幅広い抗菌スペクトラムに加え, 子宮, 卵巣, 卵管など女性性器組織への移行についても良好なことが確認されている³⁾ことから, 婦人科領域感染症に対して有用であることが期待された。

本剤については, 各科各種感染症に関し, 多くの基礎的・臨床的検討がなされ, その成績についてはすでに発表されている³⁾。当科領域の感染症に対する臨床成績については, 早崎ら³⁾, 関ら⁴⁾, 張ら⁵⁾, 山元ら⁶⁾, 松田ら⁷⁾により報告されているが, いずれも女性性器感染症に対し, 極めて高い有効率が得られている。

今回, われわれは OFLX の有効性, 安全性ならびに有用性について, 本領域では初めての試みである二重盲検比較試験で客観的に評価することにした。対照薬としては婦人科領域感染症に対し経口剤のなかでは比較的常用されている Amoxicillin (AMPC) を選定した。

I. 試験方法

本試験は, 全国 34 施設ならびにその協力機関 19 施設, 計 53 施設において昭和 59 年 4 月より 60 年 3 月までの間に実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

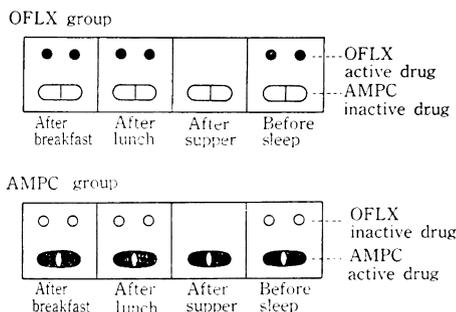
対象疾患は, 子宮内感染 (産褥熱, 産褥子宮内感染, 感染流産, 子宮留膿腫, 子宮内膜炎), 子宮付属器炎 (卵管炎, 卵管留膿腫, 卵巣炎, 卵巣膿瘍), バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍とし, 以下の条件を満たす患者を対象症例とした。

A群: 子宮内感染・子宮付属器炎。患者への問診あるいは腹部の触診による疼痛のみではなく, 内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に明らかに圧痛を有する症例。

B群: バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍, 発赤, 腫脹, 疼痛を有する症例。バルトリン腺膿瘍については膿汁が証明し得る症例。

また, 下記に該当する症例はあらかじめ対象から除外することとした。

Fig. 2 Scheme of administration



- 1) 16 歳未満の症例
- 2) 本試験直前の治療で, OFLX または AMPC が投与された症例
- 3) ピリドンカルボン酸系もしくはペニシリン系薬剤にアレルギー既往のある症例
- 4) 重篤な心, 肝, 腎機能障害のある症例
- 5) 妊婦および授乳婦
- 6) その他主治医が不適当と判断した症例

2. 検討薬剤および投与方法

検討薬剤ならびに 1 日投与量は下記の通りである。

試験薬剤: OFLX 1 回 200 mg, 1 日 3 回

対照薬剤: AMPC 1 回 250 mg (力価), 1 日 4 回

検討薬剤には OFLX 100 mg 錠および AMPC 250 mg (力価) カプセルとそれぞれに対応する外観上識別不能なプラセボを使用し, その組み合わせによって二重盲検法の適格化を期した。投与は, Fig. 2 に示したスケジュールに従い 1 回 1 包 1 日 4 回とし, 各包装には朝食後, 昼食後, 夕食後, 就寝前のラベルを貼付した。

両薬剤とも第一次投与 3 日分, 第二次投与 4 日分を別途包装し, 計 7 日分を 1 箱に収容し密封したものを 1 症例分とし, 投与は第一次投与薬剤より行なうこととした。また, 4 症例分を 1 組とし, 各組とも OFLX, AMPC が 2 症例ずつになるよう, あらかじめコントローラーが無作為に割り付けて組番を記載した。各施設では, 割り付けられた薬剤を患者の受付順に薬剤番号の若い順から投与することとした。

3. コントローラー

コントローラーは, 愛媛大学医学部薬理学教室 小川暢也教授に委嘱し, 各薬剤含量の適合性, 両薬剤とそのプラセボとの識別不能性の保証, 薬剤の無作為割り付け, キーコードの保管と開封および開封後のデータの不変性, 統計処理の公平性の保証などを依頼した。

また試験開始前にコントローラーが無作為に抽出した割り付け後の薬剤について, 両薬剤の含有量の検定など

の製剤学的試験を星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）に依頼した。その結果両薬剤とも規格に合致したものであることが確認された。

4. 薬剤の投与期間

投与期間は7日間連続投与を原則とし、重篤な副作用が発現した場合は投与を中止することができるものとした。また、治癒のためそれ以上の投与が不要と主治医が判断した場合、あるいは症状の改善がみられず検討薬剤を無効と判断し、他剤に変更する場合でも、最低3日間投与することとした。

なお、これら投与を中止する場合も投与中止時に所定の検査を行ない、中止理由および所見を調査表に記入し、その時点での効果判定を行なうこととした。

5. 併用薬剤

他の抗菌剤、抗生物質、ステロイド剤、消炎鎮痛剤など検討薬剤の効果に明らかに影響を与える薬剤の併用は禁止した。ただし、治療上やむを得ず併用を行なった場合は、その時点までの結果についての判定を行なった上で、併用薬剤名、投与期間などを調査表に記入することとした。

なお、上述した個々の併用薬剤が検討薬剤の効果に与える影響の有無については、キーコード開封前に小委員会にて判定した。

6. 臨床症状の観察および検査項目

1) 臨床症状の観察

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日記録することとするが、少なくとも投与前、投与3日後および7日後には必ず記録することとした。

〔A群〕

体温：実測値

下腹部痛：なし、時々痛む、常に痛む

腹部からの圧痛：なし、弱い、強い

内診による子宮体部あるいは付属器相当部位圧痛：なし、軽度、中等度、強度

〔B群〕

体温：実測値

発赤：なし、あり

腫脹：なし、あり

疼痛：なし、あり

大きさ：なし、2 cm 未満、2~3 cm 未満、3 cm 以上

膿汁（バルトリン腺膿瘍のみ）：なし、あり

副作用については、その症状、程度、発現日、転帰、処置、検討薬剤との因果関係などについて可能な限り詳細に検討し、調査表に記録することとした。

2) 検査項目

白血球、CRP、血沈（1時間値）については、投与開

始前、投与開始3日後、7日後に必ず測定することとした。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、S-クレアチニン、尿蛋白、尿糖などについては、投与開始前および投与終了時に可能な限り測定することとした。

なお、投与開始以後の検査値が、投与開始前に比較して悪化した場合は、検討薬剤との関係について調査表に記録することとした。

7. 細菌学的検査

投与前、投与後に子宮内容物、頸管分泌物、膿汁などの疾患に応じた適切な細菌検査材料を綿棒などにて採取し、採取した検体はケンキポーター[®]（クリニカルサブライ）に封入後、速やかに多治見市民病院に送付することとした。同施設において、菌の分離・同定ならびにOFLX と AMPC に対する MIC を日本化学療法学会標準法⁹⁾に従って測定した。

また、各施設においても可能な限り細菌の分離、同定、感受性試験を実施することとした。

8. 判定

1) 主治医による判定

主治医が独自の判定基準に従って、投与開始時の重症度を重症、中等症、軽症の3段階で、また、臨床効果を著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。副作用については、その重症度、投与継続の可否および薬剤との因果関係について判定した。さらに、臨床効果および副作用を総合的に勘案して、有用性を非常に満足、満足、どちらともいえない、不満、非常に不満の5段階に判定した。

2) 小委員会による判定

キーコード開封前に小委員会により診断基準、判定基準が作成され、それに基づき小委員会判定がなされた。

(1) 診断基準

細菌感染症を統一的に判定するため、下記診断基準を設定し、それに従い症例の採否を決定した。

A群：内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に圧痛を有し、体温 37℃ 以上、あるいは白血球数 8,000 以上、あるいは CRP (+) 以上の症例とする。ただし、産褥子宮内感染については産褥後の日数および症状を考慮し、個々の症例につき採否を決定することとする。

B群：発赤、腫脹、疼痛いずれをも有する症例とする。さらに、バルトリン腺膿瘍については、膿汁が認められる症例とする。

(2) 判定基準

下記基準により重症度、臨床効果、細菌学的効果を判

Table 1 Evaluation schedule

Evaluation day	Day 0	Day 3	Day 7
Range of evaluation day	-1, 0	2, 3, 4	6, 7, 8
Order of priority	0, -1	3, 2, 4	7, 6, 8

Table 2 The test items and their score

Diagnosis	Test item	(Score)
A-group	Body temperature (°C)	~<37.0 (0)
		37.0~<37.5 (2)
		37.5~<38.0 (4)
		38.0~ (6)
	Abdominal pain	None (0)
		Painful sometimes (1)
		Painful always (2)
	Local tenderness	None (0)
		Slight (1)
		Medium (2)
		Severe (3)
	WBC	~< 8,000 (0)
8,000~<10,000 (1)		
10,000~<12,000 (2)		
12,000~ (3)		
CRP	- (0)	
	±~2+ (1)	
	3+~4+ (2)	
	5+~ (3)	
B-group	Pain	No (0)
		Yes (1)
	Size	None (0)
		<2cm (1)
		2~3cm (2)
	Pus (Bartholin's abscess only)	No (0)
Yes (1)		

定した。

① 観察時期：投与開始日，3日後，7日後に観察することとする。観察時期のズレについては，Table 1に従って取扱う。

② 観察項目とその点数化：観察項目およびその点数を Table 2 のように定める。

ただし，A 群の投与開始日における各検査項目の点数の合計（総合点数）が4点未満の症例は，以下の判定より除外することとする。

③ 重症度（A群のみ）：投与開始日における総合点数により，軽症（4~6），中等症（7~9），重症（10~）の3段階で判定する。

④ 臨床効果

〔A群〕

投与3日後，7日後の改善度を Fig. 3 に従って4段階で判定する。

次に，この改善度を用い，臨床効果を Fig. 4 に従って著効，有効，無効の3段階にて判定する。

〔B群〕

著効：投与3日後の総合点数が，投与開始日に比べ2点以上減少し，7日後に自覚症状が完全に消失したものの。ただし，穿刺，切開または排膿したものは有効とする。

有効：投与3日後の総合点数が，開始日に比べ1点減少し，7日後に自覚症状が完全に消失したものの。

無効：投与3日後に自覚症状の改善が全くみられないか，あるいは7日後に自覚症状が完全に消失しないもの。

⑤ 細菌学的効果：疾患名，検査材料などを勘案し，個々の症例につき起炎菌を推定し，その消長により以下の5区分に判定する。

陰性化：薬剤投与後にすべての起炎菌が消失もしくは，治癒により検査材料採取が不能の場合。

Fig. 3 The criteria for improvement rate in judgement by committee

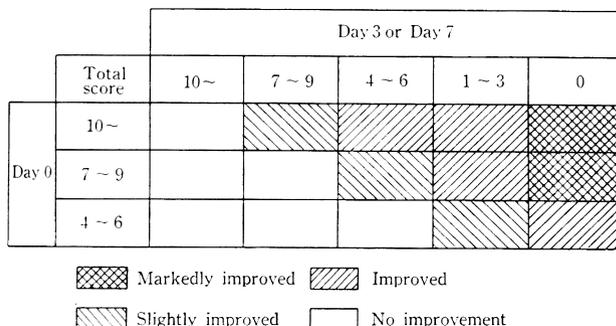


Fig. 4 The criteria for clinical efficacy in judgement by committee

		Day 7			
		Markedly improved	Improved	Slightly improved	No improvement
Day 3	Markedly improved	Excellent	Good	Poor	Poor
	Improved	Excellent	Good	Poor	Poor
	Slightly improved	Excellent	Good	Poor	Poor
	No improvement	Excellent	Good	Poor	Poor

Excellent
 Good
 Poor

一部消失：薬剤投与前に複数の起炎菌が分離され、投与後にその一部の菌種のみが消失した場合。

菌交代：薬剤投与後に起炎菌がすべて消失し、それ以外の菌種が分離された場合。

不変：薬剤投与後も投与前の起炎菌が全て存続した場合

不明：薬剤投与後に起炎菌の消長が不明である場合。

9. 除外および脱落

症例の採否についてはキーワード開封前に小委員会を開催し、除外・脱落規定を設け、個々の症例につき適合、不適合の判定を行なった。

10. キーワードの開封

試験終了後、小委員会を開催し、除外および脱落症例の決定、重症度、効果判定、解析方法などについて決定がなされた。本研究会参加施設代表者の出席のもとに小委員会決定・判定内容について報告、了解を得た後、症例が固定され、コントローラーによりキーワードの開封がなされた。

11. データの解析

解析方法はノンパラメトリック手法を用い、背景因子、臨床効果、細菌学的効果、臨床症状・臨床検査値の改善度、副作用、有用性などについて両投与群間の比較を行なった。

統計手法は WILCOXON の順位和検定 (W)、 χ^2 検定 (χ^2) または FISHER の直接確率法 (F) を用い、両側危険率 5% 以下を有意差ありとし、10% 以下を傾向ありとして参考に供した。

II. 試験成績

1. 対象症例の検討

本比較試験の総投与症例は 257 例 (OFLX 投与群 129 例, AMPC 投与群 128 例) であった。これら 257 例について、小委員会において解析対象症例としての適

否が検討され、65 例は主治医による臨床効果および有用性判定より除外された。その内訳は除外症例 43 例 (OFLX 投与群 21 例, AMPC 投与群 22 例), 脱落症例 22 例 (OFLX 投与群 12 例, AMPC 投与群 10 例) であった。したがって主治医判定採用症例は 192 例, OFLX 投与群 96 例 (A 群 62 例, B 群 34 例), AMPC 投与群 96 例 (A 群 62 例, B 群 34 例) であった。主治医判定採用症例のうちで、小委員会診断基準に適合し小委員会効果判定が行なわれた症例は 139 例であった。その内訳は、OFLX 投与群 72 例 (A 群 41 例, B 群 31 例), AMPC 投与群 67 例 (A 群 35 例, B 群 32 例) であった。

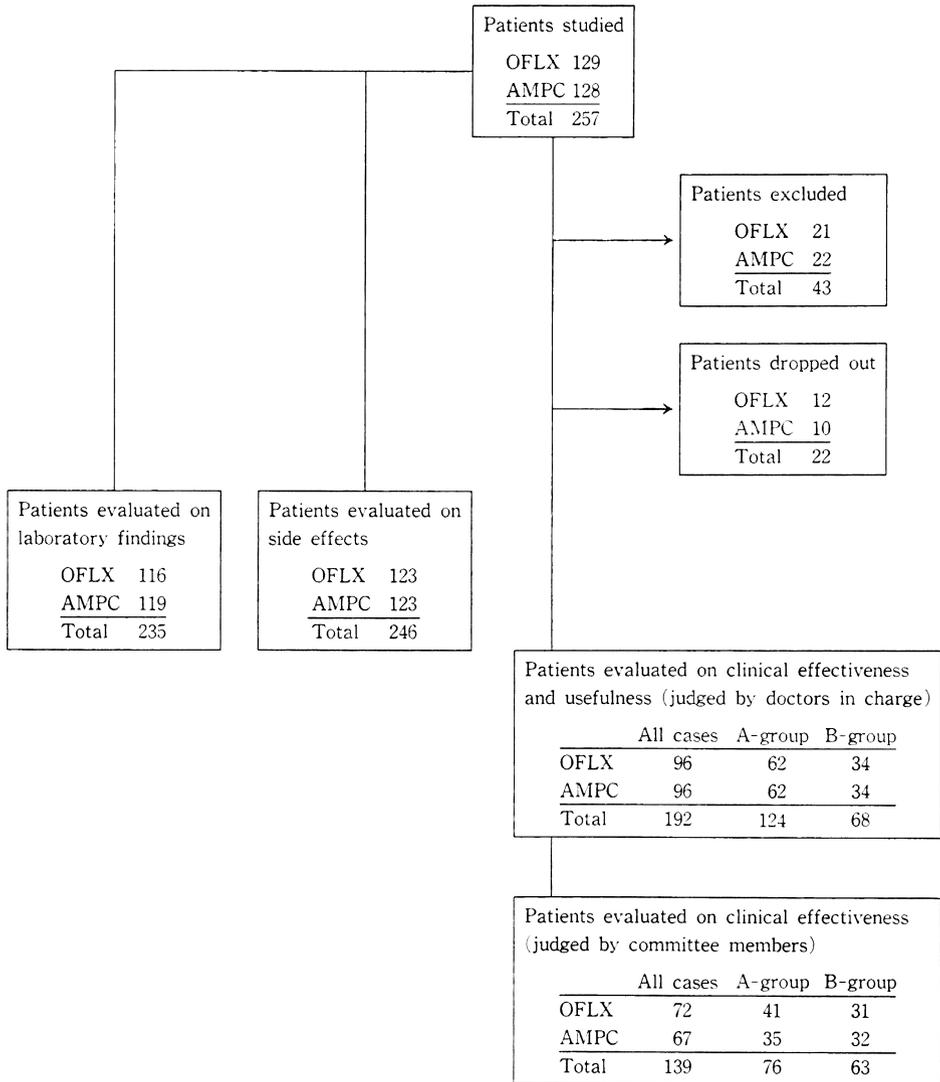
副作用の検討は初診時以後来院しなかった 11 症例を除き残りすべての症例、すなわち OFLX 投与群 123 例, AMPC 投与群 123 例が解析対象とされた。

臨床検査値異常については、薬剤投与をはさんで検査された paired 血清について検討され、OFLX 投与群では 116 例, AMPC 投与群では 119 例が解析対象とされた (Table 3)。

2. 除外・脱落例とその理由

両投与群の除外・脱落理由を Table 4 に示す。除外症例は、対象外疾患 11 例 (OFLX 投与群 4 例, AMPC 投与群 7 例), 診断基準不適合症例 19 例 (OFLX 投与群 12 例, AMPC 投与群 7 例), ペニシリンアレルギー既往症例 1 例 (AMPC 投与群 1 例), 16 歳未満投与症例 1 例 (AMPC 投与群 1 例), 重篤な基礎疾患 (癌) を有する症例 2 例 (AMPC 投与群 2 例), 同一患者に重複投与された症例 2 例 (OFLX 投与群 2 例), 試験開始直前まで抗菌剤が投与された症例 7 例 (OFLX 投与群 3 例, AMPC 投与群 4 例) の計 43 例であった。脱落症例は、初診時以後再来院しなかった症例 10 例 (OFLX 投与群 5 例, AMPC 投与群 5 例), 投与が 3 日未満の症例 7

Table 3 Number of patients evaluated



例 (OFLX 投与群 6 例, AMPC 投与群 1 例), 投与が不規則であった症例 1 例 (AMPC 投与群 1 例), 併用薬違反症例 3 例 (OFLX 投与群 1 例, AMPC 投与群 2 例), 投与中生理を来した子宮内膜炎の症例 1 例 (AMPC 投与群 1 例) の計 22 例であった。

なお, 同一患者に重複投与された症例のうち 1 例は初診時以後来院しなかった症例で計 11 例が副作用の解析より除外された。

3. 対象症例の背景因子の検討

臨床効果解析対象症例 192 例 (OFLX 投与群 96 例, AMPC 投与群 96 例) の各背景因子について, 両投与群間の比較検討を行なった。

1) 疾患

子宮内感染は OFLX 投与群 34 例, AMPC 投与群 35 例, 子宮付属器炎は OFLX 投与群 28 例, AMPC 投与群 27 例, また B 群は両投与群とも 34 例で, 両投与群の疾患の分布に有意差は認められなかった (Table 5)。

2) 年齢・体重

両投与群の患者の年齢・体重の分布には, 有意差は認められなかった (Table 6)。

3) 入院・外来, 重症度, 基礎疾患・合併症, 前治療, 併用薬, 投与日数, 外科的処置の有無

全症例, A 群, B 群いずれにおいても, 背景因子のこれらの項目の分布には両投与群間に有意差は認められな

Table 4 Reasons for exclusion and drop-out from evaluation

Reasons		OFLX	AMPC
Exclusion	Diagnosis not included in protocol	4	7
	Patients whose symptoms do not meet the diagnosis criteria	12	7
	Patients to be prohibited from administration		
	History of penicillin allergy	0	1
	Under 16 years old	0	1
	Patients judged by committee members as inappropriate		
	Severe underlying disease	0	2
	Receiving the same treatment successively	2	0
Administered antibiotics just before treatment	3	4	
Sub total		21	22
Drop-out	No consultation again	5	5
	Treatment for less than 3 days	6	1
	Violation of dosing	0	1
	Concomitant medication	1	2
	Patients judged by committee members as inappropriate		
	Menstruation during treatment	0	1
Sub total		12	10
Total		33	32

Table 5 Background of patients — Characteristics of patients (1) —

Diagnosis		OFLX	AMPC	Statistical test	
A-group	Intrauterine infection	Puerperal fever	0	0	N.S.
		Puerperal intrauterine infection	4	11	
		Infectious abortion	1	0	
		Pyometra	4	2	
		Endometritis	25	22	
	Sub total		34	35	
	Adnexitis	Salpingitis	27	25	N.S.
		Pyosalpinx	1	2	
		Oophoritis	0	0	
		Pyoovarium	0	0	
Sub total		28	27		
B-group	Bartholinitis	1	5	N.S.	
	Bartholin's abscess	33	29		
	Sub total		34		34
Total		96	96		

かった (Table 7)。

4) 投与開始時所見 (A群)

A群の観察および検査項目につき解析を行なった。内診による圧痛において全症例および子宮付属器炎で、OFLX投与群に強い症例が多い傾向が認められたが ($\chi^2: P < 0.10$)、その他の項目については両投与群間に有意差は認められなかった (Table 8)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

解析対象全症例 192 例中小委員会において起炎菌が推定された症例は 96 例であり、単独感染 51 例、混合

感染 45 例であった。単独感染の内訳はグラム陽性菌 23 例、グラム陰性菌 22 例、嫌気性菌 6 例であり、両投与群の起炎菌の分布に有意差は認められなかった。また、混合感染においてもいずれの細菌の組み合わせについても、その分布に有意差は認められなかった (Table 9)。

感受性測定が実施された起炎菌は好気性菌 93 株、嫌気性菌 31 株であり、OFLX、AMPC いずれの薬剤に対する感受性分布にも、両投与群間に有意差は認められなかった (Table 10)。

4. 主治医判定による臨床効果

Table 6 Background of patients — Characteristics of patients (2) —

Strata		All cases			A group			B group		
		OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test
		96	96		62	62		34	34	
Age (year)	16~<20	5	3	N.S.	4	1	N.S.	1	2	N.S.
	20~<30	39	35		27	30		12	5	
	30~<40	29	33		22	23		7	10	
	40~<50	17	16		6	7		11	9	
	50~<60	2	6		1	1		1	5	
	60~<70	3	3		1	0		2	3	
	70~	1	0		1	0		0	0	
Body weight (kg)	~<40	1	1	N.S.	1	1	N.S.	0	0	N.S.
	40~<50	31	35		24	24		7	11	
	50~<60	46	37		27	21		19	16	
	60~	9	16		5	12		4	4	
	Unknown	9	7		5	4		4	3	

Table 7 Background of patients — Characteristics of patients (3) —

Strata		All cases			A group			B group		
		OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test
		96	96		62	62		34	34	
Out/In-patient	Out	77	76	N.S.	46	46	N.S.	31	30	N.S.
	In	19	20		16	16		3	4	
Severity	Mild	22	27	N.S.	20	22	N.S.	2	5	N.S.
	Moderate	70	67		41	40		29	27	
	Severe	4	2		1	0		3	2	
Underlying disease and complication	No	79	75	N.S.	49	45	N.S.	30	30	N.S.
	Yes	17	21		13	17		4	4	
Pretreatment with antibiotics	No	87	82	N.S.	55	49	N.S.	32	33	N.S.
	Yes	7	12		5	11		2	1	
	Unknown	2	2		2	2		0	0	
Concomitant drug	No	90	88	N.S.	59	56	N.S.	31	32	N.S.
	Yes	6	8		3	6		3	2	
Duration of administration (days)	3	4	8	N.S.	3	5	N.S.	1	3	N.S.
	4~6	5	5		2	4		3	1	
	7	87	83		57	53		30	30	
Surgical treatment	No	59	60	N.S.	57	56	N.S.	2	4	N.S.
	Yes	37	36		5	6		32	30	

1) 全症例および疾患別

全症例192例の両投与群の疾患別臨床効果を比較検討した (Table 11)。

全症例を対象とした解析では、OFLX 投与群 96 例中、著明改善 20 例、改善 63 例、やや改善 8 例、不変 4 例、悪化 1 例であり、AMPC 投与群 96 例中、著明改善 17 例、改善 56 例、やや改善 13 例、不変 7 例、悪化 3 例であった。その改善率 (著明改善+改善) は OFLX 投与群 86.5%、AMPC 投与群 76.0% であり、

OFLX 投与群が AMPC 投与群に比し優れる傾向を認めた ($\chi^2: P < 0.10$)。

A群についてみると、OFLX 投与群 62 例中、著明改善 11 例、改善 42 例、やや改善 7 例、不変 2 例でその改善率は 85.5% であり、AMPC 投与群 62 例中、著明改善 11 例、改善 39 例、やや改善 7 例、不変 4 例、悪化 1 例でその改善率は 80.7% で両投与群間に有意差は認められなかった。子宮内感染では両投与群の臨床効果に有意差は認められなかったが、子宮付属器炎では、

Table 8 Background of patients (A-group) — Initial symptoms —

Symptoms		A-group			Intrauterine infection			Adnexitis		
		OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test
		62	62		34	35		28	27	
Body temperature (°C)	~ < 37.0	21	24	N.S.	10	11	N.S.	11	13	N.S.
	37.0 ~ < 37.5	27	16		16	9		11	7	
	37.5 ~ < 38.0	7	12		4	10		3	2	
	38.0 ~	7	7		4	3		3	4	
	Unknown	0	3		0	2		0	1	
Lower abdominal pain	-	6	6	N.S.	5	6	N.S.	1	0	N.S.
	+	25	29		16	18		9	11	
	~	31	27		13	11		18	16	
Local tenderness	-	0	0	P < 0.05(W) P < 0.10(z ²)	0	0	N.S.	0	0	P < 0.10(W)
	+	8	16		7	13		1	3	
	+	32	34		19	17		13	17	
	++	21	12		7	5		14	7	
	Unknown	1	0		1	0		0	0	
Lower abdominal tenderness	-	3	2	N.S.	3	2	N.S.	0	0	N.S.
	+	27	36		18	24		9	12	
	+	31	23		13	8		18	15	
	Unknown	1	1		0	1		1	0	
WBC (mm ³)	~ < 8,000	28	30	N.S.	16	11	N.S.	12	19	N.S.
	8,000 ~ < 10,000	16	18		8	15		8	3	
	10,000 ~ < 12,000	8	7		5	3		3	4	
	12,000	8	4		4	3		4	1	
	Unknown	2	3		1	3		1	0	
CRP	-	23	24	N.S.	12	9	N.S.	11	15	N.S.
	± ~ 2+	21	21		13	15		8	6	
	3+ ~ 4+	9	11		5	7		4	4	
	5+ ~	6	2		3	0		3	2	
	Unknown	3	4		1	4		2	0	

Table 9 Background of patients — Causative bacteria —

Causative bacteria		All cases			A-group			B-group		
		OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test	OFLX	AMPC	Statistical test
Mono-microbial infection	G(+)	11	12	N.S.	8	7	N.S.	3	5	N.S.
	G(-)	13	9		3	3		10	6	
	Anaerobe	3	3		0	2		3	1	
	Sub total	27	24		11	12		16	12	
Poly-microbial infection	G(+)+G(+)	6	5	N.S.	4	5	N.S.	2	0	N.S.
	G(+)+G(-)	7	7		6	5		1	2	
	G(-)+G(-)	0	2		0	1		0	1	
	G(+)+Anaerobe	2	4		1	3		1	1	
	G(-)+Anaerobe	2	2		2	0		0	2	
	Anaerobe+Anaerobe	5	2		3	1		2	1	
	G(+)+G(-)+Anaerobe	1	0		1	0		0	0	
Sub total	23	22	17	15	6	7				
Total		50	46		28	27		22	19	

G(+): Gram positive aerobe, G(-): Gram negative aerobe.

Table 10 Background of patients — Susceptibility of causative bacteria —

Causative bacteria	Inoculum size (cfu/ml)	Drug	Medication	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total	Statistical test (W)
				<0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100		
Aerobe	10^8	OFLX	OFLX	14	3	5	7	8	7	2				46	N.S.
			AMPC	20	3	3	2	10	7	3				48	
	10^6	OFLX	OFLX	8	2	13	1	5	1	1	1		14	46	N.S.
			AMPC	5	3	12	2	5		3	1	1	16	48	
Anaerobe	10^8	OFLX	OFLX	25	4	3	8	6						46	N.S.
			AMPC	25	5	2	8	7						47	
	10^6	OFLX	OFLX	11	4	10	7	1			1		12	46	N.S.
			AMPC	7	7	8	9	1			1		14	47	
Anaerobe	10^8	OFLX	OFLX	1	3	5	2	1	1	5			1	19	N.S.
			AMPC		2	2	1	1	3	2	1			12	
	10^6	OFLX	OFLX	10	7				1		1			19	N.S.
			AMPC	3	6				1		1		1	12	

OFLX 投与群 28 例中著明改善 6 例, 改善 17 例, やや改善 5 例, AMPC 投与群 27 例中, 著明改善 2 例, 改善 16 例, やや改善 6 例, 不変 3 例であり, OFLX 投与群が AMPC 投与群に比し優れる傾向が認められた ($W: P < 0.10$)。

B 群では, OFLX 投与群 34 例中, 著明改善 9 例, 改善 21 例, やや改善 1 例, 不変 2 例, 悪化 1 例, その改善率は 88.2% であり, AMPC 投与群 34 例中, 著明改善 6 例, 改善 17 例, やや改善 6 例, 不変 3 例, 悪化 2 例, その改善率は 67.6% で OFLX 投与群が AMPC 投与群に比し優れる傾向が示された ($W: P < 0.10$, $\chi^2: P < 0.10$)。

2) 重症度別

主治医により判定された重症度別の臨床効果を比較検討した (Table 12)。

全症例についてみると, 軽症例, 重症例では両投与群間に有意差は認められなかったが, 中等症では OFLX 投与群 70 例中, 著明改善 18 例, 改善 43 例, やや改善 5 例, 不変 3 例, 悪化 1 例であり, AMPC 投与群 67 例中, 著明改善 10 例, 改善 43 例, やや改善 8 例, 不変 4 例, 悪化 2 例で OFLX 投与群が AMPC 投与群より優れる傾向を示した ($W: P < 0.10$)。

A 群では, 軽症, 中等症, 重症のいずれにおいても, 両投与群間に有意差はみられなかった。

B 群では, 軽症, 重症において, 両投与群間に有意差は認められなかったが, 中等症において OFLX 投与群 29 例中, 著明改善 8 例, 改善 18 例, 不変 2 例, 悪化 1 例, その改善率は 89.7% であり, AMPC 投与群 27 例中, 著明改善 5 例, 改善 13 例, やや改善 5 例, 不変 3 例, 悪化 1 例, その改善率は 66.7% で, OFLX 投

与群の改善率は AMPC 群に比し優れる傾向を示した ($\chi^2: P < 0.10$)。

3) 背景因子別

全症例について, 外来・入院, 基礎疾患・合併症, 前治療, 併用薬, 外科的処置の有無および投与日数につき層別解析を行なった結果, 基礎疾患・合併症を有さない症例 ($W: P < 0.10$) および前治療なしの症例 ($\chi^2: P < 0.10$, $W: P < 0.05$) において, OFLX 投与群が AMPC 投与群より優れる成績であった (Table 13)。

また, A 群の投与開始時の所見別の層別解析では, 体温, 内診による圧痛, 下腹部痛, 下腹部圧痛, CRP, WBC いずれの項目においても, 両投与群間に有意差は認められなかった (Table 14)。

4) 起炎菌別

小委員会において起炎菌が推定された 96 例につき臨床効果を比較検討した。

単独感染では, A 群についてみると OFLX 投与群で著明改善 4 例, 改善 6 例, やや改善 1 例, AMPC 投与群で著明改善 4 例, 改善 7 例, やや改善 1 例であり, また B 群についてみると OFLX 投与群で著明改善 2 例, 改善 11 例, やや改善 1 例, 不変 2 例, AMPC 投与群では著明改善 3 例, 改善 6 例, やや改善 2 例, 不変 1 例で, いずれの疾患においても両投与群間に有意差は認められなかった。また, 各菌種別およびグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌についても同様に両投与群間の臨床効果に有意差を認めなかった (Table 15)。

混合感染についても, 単独感染と同様両投与群間の臨床効果に有意差は認められなかった (Table 16)。

5. 小委員会判定による臨床効果

1) 全症例および疾患別

Table 11 Clinical effectiveness judged by doctors in charge classified by diagnosis

Diagnosis	Medication	No. of patients	Markedly improved (M)	Improved (I)	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical test	
								(M)	(M+I)		
A-group	Puerperal intrauterine infection	OFLX	4	3			1	25.0	100	N.S.	
		AMPC	11	8				18.2	90.9		
	Intrauterine infection	Infectious abortion	OFLX	1	1				0	100	—
			AMPC	0							
	Pyometra	Pyometra	OFLX	4	1	1			50.0	75.0	N.S.
			AMPC	2	1				50.0	100	
	Endometritis	Endometritis	OFLX	25	20	1	2		8.0	88.0	N.S.
			AMPC	22	14	1	1		27.3	90.9	
	Sub total	Sub total	OFLX	34	25	2	2		14.7	88.2	N.S.
			AMPC	35	23	1	1	1	25.7	91.4	
Salpingitis	Salpingitis	OFLX	27	17	4			22.2	85.2	P<0.10(W)	
		AMPC	25	15	5	3		8.0	68.0		
Adnexitis	Pyosalpinx	OFLX	1	1	1			0	0	N.S.	
		AMPC	2		1			0	50.0		
Sub total	Sub total	OFLX	28	17	5	3		21.4	82.1	P<0.10(W)	
		AMPC	27	16	6			7.4	66.7		
Total	Total	OFLX	62	42	7	2		17.7	85.5	N.S.	
		AMPC	62	39	7	4	1	17.7	80.7		
Bartholinitis	Bartholinitis	OFLX	1	1	2	2		100	100	N.S.	
		AMPC	5					0	20.0		
Bartholin's abscess	Bartholin's abscess	OFLX	33	21	1	2	1	24.2	87.9	N.S.	
		AMPC	29	16	4	1	2	20.7	75.9		
Total	Total	OFLX	34	21	1	2	1	26.5	88.2	P<0.10(W)	
		AMPC	34	17	6	3	2	17.7	67.6		
Total	Total	OFLX	96	63	8	4	1	20.8	86.5	P<0.10(χ^2 (M+I))	
		AMPC	96	56	13	7	3	17.7	76.0		

Table 12 Clinical effectiveness judged by doctors in charge classified by initial severity

Diagnosis	Severity	Medication	No. of patients	Markedly improved (M)	Improved (I)	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical test
									(M)	(M+I)	
All cases	Mild	OFLX	22	1	17	3	1		4.6	81.8	N.S.
		AMPC	27	6	13	5	3		22.2	70.4	
	Moderate	OFLX	70	18	43	5	3	1	25.7	87.1	P<0.10(W)
		AMPC	67	10	43	8	4	2	14.9	79.1	
	Severe	OFLX	4	1	3				25.0	100	N.S.
		AMPC	2	1				1	50.0	50.0	
A-group	Mild	OFLX	20	1	16	2	1		5.0	85.0	N.S.
		AMPC	22	6	9	4	3		27.3	68.2	
	Moderate	OFLX	41	10	25	5	1		24.4	85.4	N.S.
		AMPC	40	5	30	3	1	1	12.5	87.5	
	Severe	OFLX	1		1				0	100	-
		AMPC	0								
B-group	Mild	OFLX	2		1	1			0	50.0	N.S.
		AMPC	5		4	1			0	80.0	
	Moderate	OFLX	29	8	18		2	1	27.6	89.7	P<0.10(χ^2 (M+I))
		AMPC	27	5	13	5	3	1	18.5	66.7	
	Severe	OFLX	3	1	2				33.3	100	N.S.
		AMPC	2	1				1	50.0	50.0	

Table 13 Clinical effectiveness of all cases judged by doctors in charge classified by background of patients

Strata	Medication	No. of patients	Markedly improved (M)	Improved (I)	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical test
								(M)	(M+I)	
Out/In-patient	OFLX AMPC	77	15	50	7	4	1	19.5	84.4	N.S.
		76	11	45	13	6	1	14.5	73.7	
Underlying disease and complication	OFLX AMPC	19	5	13	1	1	2	26.3	94.7	N.S.
		20	6	11				30.0	85.0	
Pretreatment with antibiotics	OFLX AMPC	79	15	52	7	4	1	19.0	84.8	P<0.10(W)
		75	10	46	9	7	3	13.3	74.7	
Concomitant drug	OFLX AMPC	17	5	11	1			29.4	94.1	N.S.
		21	7	10	4			33.3	81.0	
Surgical treatment	OFLX AMPC	87	19	56	8	3	1	21.8	86.2	P<0.05(W)
		82	12	49	13	6	2	14.6	74.4	
Duration of administration (days)	OFLX AMPC	7	1	5		1	1	14.3	85.7	N.S.
		83	5	6				41.7	91.7	
3	OFLX AMPC	2		2		1		0	100	N.S.
		2		1				0	50.0	
4~6	OFLX AMPC	90	19	58	8	4	1	21.1	85.6	N.S.
		88	14	53	12	6	3	15.9	76.1	
7	OFLX AMPC	6	1	5		1		16.7	100	N.S.
		8	3	3	1			37.5	75.0	
No	OFLX AMPC	59	10	40	7	2		17.0	84.8	N.S.
		60	9	36	9	5	1	15.0	75.0	
Yes	OFLX AMPC	37	10	23	1	2	1	27.0	89.2	N.S.
		36	8	20	4	2	2	22.2	77.8	
3	OFLX AMPC	4		2		2		0	50.0	N.S.
		8		2	3	1	2	0	25.0	
4~6	OFLX AMPC	5	3	1		1		60.0	80.0	N.S.
		5		2	2		1	0	40.0	
7	OFLX AMPC	87	17	60	8	1	1	19.5	88.5	N.S.
		83	17	52	8	6		20.5	83.1	

Table 14-1 Clinical effectiveness of A-group judged by doctors in charge classified by initial symptoms

Symptoms	Medication	No. of patients	Markedly improved (M)	Improved (I)	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical test
								(M)	(M+I)	
Body temperature (°C)	~<37.0	OFLX	3	13	4	1		14.3	76.2	N.S.
		AMPC	3	16	3	2		12.5	79.2	
	37.0~<37.5	OFLX	27	5	21	1		18.5	96.3	N.S.
		AMPC	16	2	10	3	1	12.5	75.0	
	37.5~<38.0	OFLX	7	1	5	1		14.3	85.7	N.S.
		AMPC	12	3	7	1	1	25.0	83.3	
	38.0~	OFLX	7	2	3	1	1	28.6	71.4	N.S.
		AMPC	7	3	4			42.9	100	
	Unknown	OFLX	0				1	0	66.7	—
		AMPC	3		2					
Local tenderness	-	OFLX	0							
		AMPC	0							
	+	OFLX	8	2	7	1	1	0	87.5	N.S.
		AMPC	16	3	11	2		12.5	81.3	
	#	OFLX	32	5	25	3	1	9.4	87.5	N.S.
		AMPC	34	5	22	3	3	14.7	79.4	
	#	OFLX	21	8	9	3	1	38.1	81.0	N.S.
		AMPC	12	4	6	2		33.3	83.3	
	Unknown	OFLX	1		1			0	100	—
		AMPC	0							
Lower abdominal pain	-	OFLX	6	6		1		0	100	N.S.
		AMPC	6	5				0	83.3	
	+	OFLX	25	5	16	3	1	20.0	84.0	N.S.
		AMPC	29	5	20	1	2	17.2	86.2	
	#	OFLX	31	6	20	4	1	19.4	83.9	N.S.
		AMPC	27	6	14	6	1	22.2	74.1	

Table 14-2 Clinical effectiveness of A-group judged by doctors in charge classified by initial symptoms

Symptoms	Medication	No. of patients	Markedly improved (M)	Improved (I)	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical test	
								(M)	(M+I)		
Lower abdominal tenderness	-	OFLX	3	3				0	100	N.S.	
		AMPC	2	2				0	100		
	+	OFLX	27	19	3	1		14.8	85.2	N.S.	
		AMPC	36	26	2	2	1	13.9	86.1		
	#	OFLX	31	19	4	1		22.6	83.9	N.S.	
		AMPC	23	11	5	2		21.7	69.6		
	Unknown	OFLX	1	1				0	100	N.S.	
		AMPC	1	1				100	100		
	CRP	-	OFLX	23	15	4	1		13.0	78.3	N.S.
			AMPC	24	15	3	4		8.3	70.8	
±~2+		OFLX	21	17	1			14.3	95.2	N.S.	
		AMPC	21	13	3	1		19.1	81.0		
3+~4+		OFLX	9	5		1		33.3	88.9	N.S.	
		AMPC	11	6	1			36.4	90.9		
5+~		OFLX	6	2	2			33.3	66.7	N.S.	
		AMPC	2	1	1			50.0	100		
Unknown		OFLX	3	3				0	100	N.S.	
		AMPC	4	4				0	100		
WBC (mm ³)	~< 8,000	OFLX	28	18	4	1		17.9	82.1	N.S.	
		AMPC	30	19	5	4		6.7	70.0		
	8,000~<10,000	OFLX	16	11	1			25.0	93.8	N.S.	
		AMPC	18	10		1		38.9	94.4		
	10,000~<12,000	OFLX	8	7	1			0	87.5	N.S.	
		AMPC	7	4	1			28.6	85.7		
	12,000~	OFLX	8	4	1	1		25.0	75.0	N.S.	
		AMPC	4	3	1			0	75.0		
	Unknown	OFLX	2	2				0	100	N.S.	
		AMPC	3	3				0	100		

Table 15 Clinical effectiveness judged by doctors in charge classified by causative bacteria — Monomicrobial infection —

Causative bacteria	Medication	No. of patients	A group				B group				
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Unchanged	Fairly improved	Aggravated	
Gram positive aerobe	<i>S. epidermidis</i>	OFLX	1	1	1						
		AMPC	3	2							
	<i>Staphylococcus</i>	OFLX	0						1		
		AMPC	1								
	<i>S. agalactiae</i>	OFLX	2	1					1		
		AMPC	2	1							
	<i>a. Streptococcus</i>	OFLX	1	1					1		
		AMPC	1								
	<i>r. Streptococcus</i>	OFLX	0								
		AMPC	1	1							
<i>Streptococcus</i>	OFLX	0									
	AMPC	1						1			
<i>E. faecalis</i>	OFLX	1	3					1			
	AMPC	3	1								
Sub total	OFLX	11	5	1				2			
	AMPC	12	3					3			
<i>E. coli</i>	OFLX	9	2	1				5	1		
	AMPC	7	2	1				1	1		
<i>K. oxytoca</i>	OFLX	1						1			
	AMPC	0									
Gram negative aerobe	<i>P. vulgaris</i>	OFLX	1						1		
		AMPC	0								
<i>P. rescutularis</i>	OFLX	0									
	AMPC	1							1		
<i>H. influenzae</i>	OFLX	2						2			
	AMPC	1						1			
Sub total	OFLX	13	1					8	1		
	AMPC	9	2	1				2	1		
<i>B. birrus</i>	OFLX	0									
	AMPC	1						1			
<i>B. moryticus</i>	OFLX	1								1	
	AMPC	0									
<i>P. magnus</i>	OFLX	1						1			
	AMPC	0									
Anaerobe	GPR	OFLX	1		1					1	
		AMPC	1								
Sub total	OFLX	3	1	1				1	1	1	
	AMPC	3									
Total	AMPC	OFLX	27	4	6	1		2	11	1	2
		AMPC	24	4	7	1		3	6	2	1

Table 16 Clinical effectiveness judged by doctors in charge classified by causative bacteria — Polymicrobial infection —

Causative bacteria*	Medication	No. of patients	A group				B group					
			Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Aggravated
(G+) + (G+)	OFLX	6		3	1					1		
	AMPC	5	1	3	1							
(G+) + (G-)	OFLX	7		5	1							1
	AMPC	7	1	4				1		1		
(G-) + (G-)	OFLX	0										
	AMPC	2		1								1
(G+) + Anaerobe	OFLX	2					1					
	AMPC	4		2			1					
(G-) + Anaerobe	OFLX	2		2								1
	AMPC	2								1		
Anaerobe + Anaerobe	OFLX	5	2				1					
	AMPC	2		1						1		
(G+) + (G-) + Anaerobe	OFLX	1	1									
	AMPC	0										
Total	OFLX	23	3	10	3		1			2		1
	AMPC	22	2	11	1		1			2		2

* (G+) + (G+) OFLX : *S. epidermidis* + *E. faecium*, *S. epidermidis* + *S. agalactiae*, *S. epidermidis* + *S. agalactiae*, *S. epidermidis* + *E. faecalis*, *Staphylococcus* + *E. faecalis*.
 AMPC : *S. aureus* + *S. epidermidis* + *Staphylococcus*, *S. aureus* + *E. faecalis* (2 Cases), *S. epidermidis* + *E. faecalis*,
S. epidermidis + *Staphylococcus* + β -Streptococci
 (G+) + (G-) OFLX : *S. aureus* + *E. faecalis* + *E. faecium* + *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* + *E. faecalis* + *E. coli*, *Staphylococcus* + *H. parviphilous*, *E. faecalis* + *E. coli*
E. faecalis + *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa*, *E. faecalis* + *P. mirabilis* + *M. morganii*, *E. faecium* + *K. oxytoca*
 AMPC : *S. epidermidis* + *E. coli*, *S. epidermidis* + *E. faecalis* + *E. aerogenes*, β -Streptococcus + *E. coli*, *E. faecalis* + *S. marcescens* + *M. morganii*,
E. faecalis + *P. vulgaris* + *M. morganii* + *A. calcoaceticus*, *E. faecalis* + *E. coli*, *E. faecalis* + *P. mirabilis*
 (G-) + (G-) OFLX :
 AMPC : *E. coli* + *K. pneumoniae*, *E. coli* + *K. oxytoca*
 (G+) + Anaerobe OFLX : *S. epidermidis* + *P. magnus* + *P. anaerobius*, *S. intermedius* + *S. salinaris*
 AMPC : *S. epidermidis* + *Enterobacterium*, *S. agalactiae* + *B. asaccharolyticus* + *V. parvula*, *E. faecalis* + *P. acnes*,
 α -Streptococcus + *E. faecalis* + *C. beijerinckii*
 (G-) + Anaerobe OFLX : *E. coli* + *C. beijerinckii*, *E. coli* + *B. distasonis*
 Anaerobe + Anaerobe AMPC : *E. coli* + *B. fragilis*, *Actinobacter* + *F. meningosporiticum* + *P. magnus* + *P. asaccharolyticus*
 Anaerobe OFLX : *P. magnus* + *E. limosum*, *B. intolycicus* + *P. magnus* + *P. anaerobius*, *B. orantis* + *P. asaccharolyticus*, *P. prevotii* + *P. magnus*,
P. anaerobius + *E. lentum* + *P. acnes*
 (G+) + (G-) + Anaerobe AMPC : *P. asaccharolyticus* + *S. intermedius*, *E. lentum* + *P. acnes*
 OFLX : β -Streptococcus + *P. fluorescens* + *P. asaccharolyticus* + *P. prevotii*
 AMPC :

Table 17 Clinical effectiveness judged by committee members classified by diagnosis

Diagnosis	Medication	No. of patients	Excellent (E)	Good (G)	Poor	Effectiveness rate (%)		Statistical test
						(E)	(E+G)	
A-group	Puerperal intrauterine infection	OFLX	3	3		0	100	N.S.
		AMPC	6	2	3	16.7	50.0	
	Infection abortion	OFLX	1	1		0	100	—
		AMPC	0					
	Pyometra	OFLX	3	2	1		66.7	N.S.
		AMPC	1	1			100	
	Endometritis	OFLX	16	4	10	2	25.0	N.S.
		AMPC	14	6	8	42.9	100	
	Sub total	OFLX	23	4	16	3	17.4	N.S.
		AMPC	21	7	11	3	33.3	
Salpingitis	OFLX	17	4	12	1	23.5	N.S.	
	AMPC	12	2	6	4	16.7		66.7
Adnexitis	OFLX	1	1	1		0	N.S.	
	AMPC	2	1		1	50.0		50.0
Sub total	OFLX	18	4	13	1	22.2	N.S.	
	AMPC	14	3	6	5	21.4		64.3
Total	OFLX	41	8	29	4	19.5	N.S.	
	AMPC	35	10	17	8	28.6		77.1
Bartholinitis	OFLX	1	1	1			N.S.	
	AMPC	3			3	0		
Bartholin's abscess	OFLX	30		22	8		N.S.	
	AMPC	29	18	18	11	73.3		62.1
Total	OFLX	31	23	23	8		N.S.	
	AMPC	32	18	18	14	74.2		56.3
Total	OFLX	72	8	52	12	11.1	P<0.05(χ^2 (E+G))	
	AMPC	67	10	35	22	14.9		67.2

Table 18 Clinical effectiveness judged by committee members classified by initial severity

Severity	Medication	No. of patients	Excellent (E)	Good (G)	Poor	Effectiveness rate(%)		Statistical test
						(E)	(E + G)	
Mild	OFLX	10		8	2	0	80.0	P<0.10(W)
	AMPC	12		5	7	0	41.7	
Moderate	OFLX	13	7	6		53.9	100	N.S.
	AMPC	13	7	5	1	53.9	92.3	
Severe	OFLX	18	1	15	2	5.6	88.9	P<0.10(W)
	AMPC	10	3	7		30.0	100	
Total	OFLX	41	8	29	4	19.5	90.2	N.S.
	AMPC	35	10	17	8	28.6	77.1	

小委員会による判定が行なわれた139例の両投与群間の疾患別臨床効果を比較検討した (Table 17)。

全症例では、OFLX 投与群 72 例中、著効 8 例、有効 52 例、無効 12 例であり、AMPC 投与群 67 例中、著効 10 例、有効 35 例、無効 22 例であった。その有効率 (著効+有効) は OFLX 投与群 83.3%、AMPC 投与群 67.2% と OFLX 投与群が AMPC 投与群に比し有意に優れる成績であった。(χ²: P<0.05)。

A群では、OFLX 投与群 41 例中、著効 8 例、有効 29 例、無効 4 例、有効率 90.2%、AMPC 投与群 35 例中、著効 10 例、有効 17 例、無効 8 例、有効率 77.1% と両投与群間に有意差はみられなかった。疾患別の解析では子宮付属器炎において、OFLX 投与群 18 例中、著効 4 例、有効 13 例、無効 1 例、有効率 94.4%、AMPC 投与群 14 例中、著効 3 例、有効 6 例、無効 5 例、有効率 64.3% で、有効率において OFLX 投与群に優れる傾向が認められた (χ²: P<0.10)。

B群では、OFLX 投与群 31 例中、有効 23 例、無効 8 例、有効率 74.2%、AMPC 投与群 32 例中、有効 18 例、無効 14 例、有効率 56.3% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

2) 重症度別

小委員会により重症度が判定されたA群 76 例の、重症度別の臨床効果を比較検討した (Table 18)。

軽症では OFLX 投与群に (W: P<0.10)、また重症では AMPC 投与群に (W: P<0.10) それぞれ優れる傾向が認められた。

3) 投与開始時所見別

A群の投与開始時所見を層別解析し、両投与群の各項目における臨床効果を比較検討した (Table 19)。

体温 37.0~<37.5 群 (χ²: P<0.01, W: P<0.05) および CRP (-) 群 (χ²: P<0.05) において OFLX 投与群が、また体温~37.0 群 (W: P<0.10) において AMPC 投与群が優れる成績であった。その他の層別項目については、両投与群間に有意差は認められなかつ

Fig. 5 Profile of symptomatic improvement —A-group—

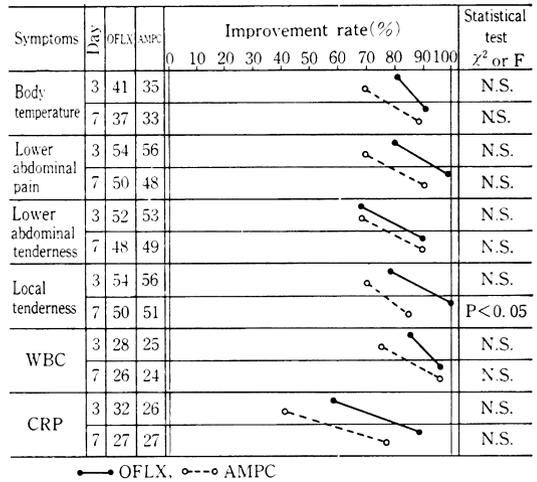


Fig. 6 Profile of symptomatic improvement —B-group—

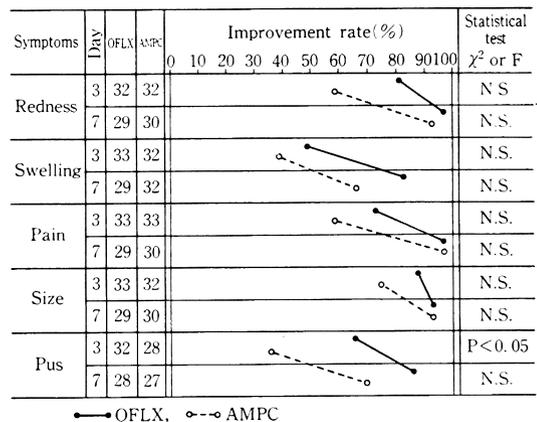


Table 19 Clinical effectiveness of A-group judged by committee members classified by initial symptoms

Symptoms	Medication	No. of patients	Excellent (E)	Good (G)	Poor	Effectiveness rate (%)		Statistical test	
						(E)	(E+G)		
Body temperature (°C)	~<37.0	OFLX	5		3	2	0	60.0	P<0.10(W)
		AMPC	6	2	4		33.3	100	
	37.0~<37.5	OFLX	23	7	16		30.4	100	P<0.01(χ^2 (E+G)) P<0.05(W)
		AMPC	15	4	4	7	26.7	53.3	
37.5~<38.0	OFLX	6	1	4	1	16.7	83.3	N.S.	
	AMPC	9	3	5	1	33.3	88.9		
38.0~	OFLX	7		6	1	0	85.7	N.S.	
	AMPC	5	1	4		20.0	100		
Lower abdominal pain	-	OFLX	2		1	1	0	50.0	N.S.
		AMPC	1	1			100	100	
	+	OFLX	13	2	10	1	15.4	92.3	N.S.
AMPC		16	2	9	5	12.5	68.8		
+	OFLX	26	6	18	2	23.1	92.3	N.S.	
	AMPC	18	7	8	3	38.9	83.3		
Local tenderness	-	OFLX	0						
		AMPC	0						
	+	OFLX	5		4	1	0	80.0	N.S.
		AMPC	6	1	2	3	16.7	50.0	
+	OFLX	19	3	15	1	15.8	94.7	N.S.	
	AMPC	20	6	10	4	30.0	80.0		
+	OFLX	17	5	10	2	29.4	88.2	N.S.	
	AMPC	9	3	5	1	33.3	88.9		
Lower abdominal tenderness	-	OFLX	3	1	2		33.3	100	-
		AMPC	0						
	+	OFLX	14	3	9	2	21.4	85.7	N.S.
		AMPC	19	5	9	5	26.3	73.7	
+	OFLX	23	4	17	2	17.4	91.3	N.S.	
	AMPC	15	4	8	3	26.7	80.0		
Unknown	OFLX	1		1		0	100	N.S.	
	AMPC	1	1			100	100		
WBC	~<8,000	OFLX	12	1	10	1	8.3	91.7	N.S.
		AMPC	12	1	6	5	8.3	58.3	
	8,000~<10,000	OFLX	13	5	7	1	38.5	92.3	N.S.
		AMPC	16	7	6	3	43.8	81.3	
10,000~<12,000	OFLX	8	1	6	1	12.5	87.5	N.S.	
	AMPC	5	2	3		40.0	100		
12,000~	OFLX	8	1	6	1	12.5	87.5	N.S.	
	AMPC	2		2		0	100		
CRP	-	OFLX	9	1	8		11.1	100	P<0.05(χ^2 (E+G))
		AMPC	9	2	2	5	22.2	44.4	
	±~2+	OFLX	16	5	9	2	31.3	87.5	N.S.
		AMPC	16	5	8	3	31.3	81.3	
	3+~4+	OFLX	9	2	6	1	22.2	88.9	N.S.
AMPC		8	3	5		37.5	100		
5+~	OFLX	6		5	1	0	83.3	N.S.	
	AMPC	2		2		0	100		
Unknown	OFLX	1		1		0	100	-	
	AMPC	0							

Table 20 Bacteriological effect judged by committee members

Diagnosis		Medication	No. of patients	Eliminated	Partially eliminated	Replaced	Unchanged	Unknown	Elimination rate (%)	Statistical test
A-group	Intrauterine infection	OFLX	16	5	1	5	2	3	38.5	N.S.
		AMPC	15	6	1	3	5	60.0		
	Adnexitis	OFLX	3	1			1	1	50.0	
		AMPC	3	1			1	1	50.0	
Sub total	OFLX	19	6	1	5	3	4	40.0		
	AMPC	18	7	1	3	1	6	58.3		
B-group	Bartholinitis	OFLX	0							
		AMPC	0							
	Bartholin's abscess	OFLX	21	16		1	1	3	88.9	N.S.
		AMPC	19	11	1	1	4	2	64.7	
Total		OFLX	40	22	1	6	4	7	66.7	N.S.
		AMPC	37	18	2	4	5	8	62.1	

た。

4) 臨床症状、臨床検査値の改善率

臨床症状、臨床検査値の投与開始3日後、7日後の改善率を両投与群間で比較検討した (Fig. 5, 6)。改善率は、投与前に比べ1段階以上改善した症例を改善例として算出した。なお、体温、WBC、CRP、大きさについては Table 2 に従いそれぞれ段階化し、また、各項目において投与前の所見が正常な症例は解析より除外した。

A群では7日後の内診による圧痛、B群では、3日後の膿汁で有意差がみられ、いずれも OFLX 投与群が優れていた ($P < 0.05$)。

6. 小委員会判定による細菌学的効果

1) 症例別細菌学的効果

小委員会臨床効果判定採用症例 139 例のうち、起炎菌が推定された症例は 77 例であった。OFLX 投与群 40 例中、陰性化 22 例、一部消失 1 例、菌交代 6 例、不変 4 例、不明 7 例であり、AMPC 投与群 37 例中、陰性化 18 例、一部消失 2 例、菌交代 4 例、不変 5 例、不明 8 例であった。その陰性化率 (陰性化/全症例-不明) は、OFLX 投与群 66.7%、AMPC 投与群 62.1% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

また、A群、B群の両疾患群においても両投与群の細菌学的効果に有意差を認めなかった (Table 20)。

2) 起炎菌別細菌学的効果

主治医臨床効果判定採用症例 192 例中、起炎菌が推定された 96 例、163 株について、両投与群の消失率を比較検討した。

単独感染では、OFLX 投与群 27 株中、消失 18 株、存続 1 株、不明 8 株、消失率 94.7%、AMPC 投与群 24 株中、消失 12 株、存続 3 株、不明 9 株、消失率 80.0% であり、両投与群の消失率に有意差はみられな

かった。また、菌群別にみると、グラム陰性菌において OFLX 投与群の消失率 90.9%、AMPC の消失率 71.4% と OFLX 投与群の消失率が高率であったが、グラム陽性菌、嫌気性菌も含めいずれについても両投与群間に有意差は認められなかった (Table 21)。

混合感染では、OFLX 投与群 58 株中、消失 30 株、存続 5 株、不明 23 株、消失率 85.7%、AMPC 群 54 株中、消失 29 株、存続 4 株、不明 21 株、消失率 87.9% であり、両投与群間に有意差は認められなかった (Table 22)。

なお、投与後新たな出現菌として、OFLX 投与群 9 例 10 株、AMPC 投与群 6 例 9 株がみられた (Table 23)。

7. 副作用および臨床検査値異常

副作用が発現した症例は、OFLX 投与群では 123 例中 7 例 (5.7%: 軽症 1 例、中等症 4 例、重症 2 例) であり、その内投与が中止された症例は 6 例であった。AMPC 投与群では、123 例中 7 例 (5.7%: 軽症 2 例、中等症 3 例、重症 2 例) に副作用の発現がみられ、その内投与が中止された症例は 5 例であった。副作用の発現率において、両投与群間に有意差はみられなかった。副作用の症状の内訳は、OFLX 投与群では胃腸障害、胃痛、嘔気・全身倦怠感、嘔気・頭痛、蕁麻疹各 1 例、発疹 2 例であり、APMC 投与群では下痢・嘔吐、悪心、嘔気・頭痛、腹部膨満感・眠気各 1 例、発疹 3 例であった。いずれの症状も投与中止あるいは終了後すべて消失した (Table 24)。

また、臨床検査値の異常を呈した症例は、OFLX 投与群 116 例中 4 例 (3.4%)、AMPC 投与群 119 例中 3 例 (2.5%) であり、両投与群の発現率に有意差はみられなかった。その内訳は、OFLX 投与群では AI-P の上昇

Table 21 Bacteriological response classified by causative bacteria (1) — Monomicrobial infection —

Causative bacteria		Medication	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate(%)	Statistical test
Gram positive aerobe	<i>S. epidermidis</i>	OFLX AMPC	4 3	3 2		1 1		
	<i>Staphylococcus</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>S. agalactiae</i>	OFLX AMPC	2 2	2 2				
	α - <i>Streptococcus</i>	OFLX AMPC	1 1			1 1		
	γ - <i>Streptococcus</i>	OFLX AMPC	1			1		
	<i>Streptococcus</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>E. faecalis</i>	OFLX AMPC	4 3	1	1	3 2		
	Sub total	OFLX AMPC	11 12	6 6	1	5 5		
Gram negative aerobe	<i>E. coli</i>	OFLX AMPC	9 7	7 4	2	2 1		
	<i>K. oxytoca</i>	OFLX AMPC	1		1			
	<i>P. vulgaris</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>P. vesicularis</i>	OFLX AMPC	1			1		
	<i>H. influenzae</i>	OFLX AMPC	2 1	2 1				
	Sub total	OFLX AMPC	13 9	10 5	1 2	2 2		
Anaerobe	<i>B. bivius</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>B. ureolyticus</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>P. magnus</i>	OFLX AMPC	1	1				
	GPC	OFLX AMPC	1 1			1 1		
	GPR	OFLX AMPC	1			1		
	Sub total	OFLX AMPC	3 3	2 1		1 2		
Total		OFLX AMPC	27 24	18 12	1 3	8 9	94.7 80.0	N.S.

Table 22-1 Bacteriological response classified by causative bacteria (2) — Polymicrobial infection —

Causative bacteria		Medication	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate(%)	Statistical test	
Gram positive aerobe	<i>S. aureus</i>	OFLX AMPC	2 3	1 2		1 1			
	<i>S. epidermidis</i>	OFLX AMPC	4 6	1 4	1	2 2			
	<i>Staphylococcus</i>	OFLX AMPC	3 2	2 1		1 1			
	<i>S. agalactiae</i>	OFLX AMPC	1 1	1		1			
	<i>S. salivarius</i>	OFLX AMPC	2	1		1			
	<i>S. viridans</i>	OFLX AMPC	1	1					
	α - <i>Streptococcus</i>	OFLX AMPC	1 1			1 1			
	β - <i>Streptococcus</i>	OFLX AMPC	1 2	1		1 1			
	γ - <i>Streptococcus</i>	OFLX AMPC	1			1			
	<i>E. faecalis</i>	OFLX AMPC	8 10	4 3	2 1	2 6			
	<i>E. faecium</i>	OFLX AMPC	3	3					
	Sub total	OFLX AMPC	27 25	13 12	3 1	11 12	81.3 92.3	N.S.	
	Gram negative aerobe	<i>E. coli</i>	OFLX AMPC	4 6	1 3	1 2	2 1		
		<i>K. pneumoniae</i>	OFLX AMPC	2 1	2	1			
<i>K. oxytoca</i>		OFLX AMPC	1 1	1 1					
<i>E. aerogenes</i>		OFLX AMPC	1	1					
<i>S. marcescens</i>		OFLX AMPC	1			1			
<i>P. mirabilis</i>		OFLX AMPC	1 1	1 1					
<i>P. vulgaris</i>		OFLX AMPC	1			1			
<i>M. morgani</i>		OFLX AMPC	1 2	1		2			
<i>P. aeruginosa</i>		OFLX AMPC	1	1					
<i>P. fluorescens</i>		OFLX AMPC	1			1			
<i>A. calcoaceticus</i>		OFLX AMPC	1			1			
<i>Acinetobacter</i>		OFLX AMPC	1	1					
<i>F. meningosepticum</i>		OFLX AMPC	1	1					
<i>H. paraprofitilus</i>		OFLX AMPC	1			1			
Sub total		OFLX AMPC	12 17	7 8	1 3	4 6	87.5 72.7	N.S.	

Table 22-2 Bacteriological response classified by causative bacteria (2) — Polymicrobial infection —

Causative bacteria		Medication	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical test
Anaerobe	<i>B. fragilis</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>B. asaccharolyticus</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>B. distasonis</i>	OFLX AMPC	1			1		
	<i>B. ovatus</i>	OFLX AMPC	1			1		
	<i>B. urolyticus</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>P. asaccharolyticus</i>	OFLX AMPC	2 2			2		
	<i>P. magnus</i>	OFLX AMPC	4 1	2 1	1	1		
	<i>P. anaerobius</i>	OFLX AMPC	3	2		1		
	<i>P. prevotii</i>	OFLX AMPC	2	1		1		
	<i>S. intermedius</i>	OFLX AMPC	1 1	1 1				
	<i>C. beijerinckii</i>	OFLX AMPC	1 1			1 1		
	<i>E. lentum</i>	OFLX AMPC	1 1	1			1	
	<i>E. limosum</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>Eubacterium</i>	OFLX AMPC	1	1				
	<i>P. acnes</i>	OFLX AMPC	1 2	1 1			1	
	<i>V. parvula</i>	OFLX AMPC	1	1				
Sub total	OFLX AMPC	19 12	10 9	1	8 3	90.9 100	N.S.	
Total	OFLX AMPC	58 54	30 29	5 4	23 21	85.7 87.9	N.S.	

Table 23 Causative bacteria and isolated bacteria after treatment

Medication	Causative bacteria	Isolated bacteria after treatment
OFLX	<i>E. faecium</i> + <i>K. oxytoca</i>	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>
	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>E. faecium</i> + <i>K. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus</i>
	<i>E. faecalis</i> + <i>M. morgani</i> + <i>P. mirabilis</i>	<i>E. faecalis</i> + <i>A. naeslundii</i>
	<i>E. faecalis</i>	<i>S. agalactiae</i>
	<i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	<i>V. parvula</i>
	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. agalactiae</i>
	<i>E. coli</i>	<i>P. magnus</i>
	<i>P. prevotii</i> + <i>P. magnus</i>	<i>P. magnus</i> + <i>Peptococcus</i>
	<i>S. epidermidis</i>	<i>Pseudomonas</i>
	AMPC	<i>E. coli</i>
<i>S. epidermidis</i>		<i>K. pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>Staphylococcus</i>		<i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>
<i>S. agalactiae</i>		<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>
<i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>		<i>E. coli</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>E. faecalis</i>
<i>E. faecalis</i> + <i>P. acnes</i>		<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>

Table 24 Side effects judged by committee members

Medication	No. of patients	Side effect				Statistical test
		No	Yes			
			Total	Continued	Discontinued	
OFLX	123	116	7(5.7%)	1	6	N.S.
AMPC	123	116	7(5.7%)	2	5	

Side effect	OFLX			AMPC		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
Gastrointestinal disturbance		1				
Stomach pain	1					
Diarrhea and vomiting					1	
Nausea				1		
Nausea and malaise			1			
Nausea and headache		1				1
Enlarged abdomen and sleepiness				1		
Urticaria			1			
Eruption		2			2	1
Total	1 (0.8%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)

Table 25 Abnormal changes in laboratory findings judged by committee members

Medication	No. of patients	Abnormal changes		Statistical test
		No	Yes	
OFLX	116	112	4 (3.4%)	N.S.
AMPC	119	116	3 (2.5%)	

Item	OFLX		AMPC	
	No. of patients tested	No. of patients with abnormalities (%)	No. of patients tested	No. of patients with abnormalities (%)
Al-Pase ↑	77	1 (1.3%)		
Eosinocyte ↑	62	3 (4.8%)	71	1 (1.4%)
GOT ↑			91	1*(1.1%)
GPT ↑			91	2*(2.2%)

* Including one patient with GOT and GPT elevation.

1例、好酸球増多3例であり、AMPC投与群ではGOTおよびGPTの上昇、GPTの上昇、好酸球増多各1例であった。いずれの異常も軽度であり、投与終了後正常に復した (Table 25)。

8. 主治医判定による有用性

主治医により判定された有用性を両投与群間で比較検討した (Table 26)。

全症例では、OFLX投与群96例中、非常に満足22例、満足59例、やや満足11例、不満4例であり、AMPC投与群96例中、非常に満足15例、満足60例、やや満足14例、不満5例、非常に不満2例であった。その満足率 (非常に満足+満足) は、OFLX投与群84.4%、AMPC投与群78.1%であり、両投与群間に

有意差は認められなかった。

また、A群、B群、あるいは子宮内感染、子宮付属器炎についても両投与群の有用性に有意差は認められなかった。

III. 考 案

新合成経口抗菌剤 OFLX の産婦人科領域感染症に対する有効性と安全性を評価し、本剤の有用性を検討する目的で、AMPCを対照薬とした二重盲検法による比較試験を全国53施設の共同研究により実施した。

産婦人科領域の主要な感染症は、骨盤内感染であり、経口抗生物質は一般に血中への濃度移行が充分ではなく、したがって目的とする女性性器の病巣にも充分な薬剤の移行が期待しがたいゆえ、その治療には注射用抗生

Table 26 Usefulness judged by doctors in charge

Diagnosis	Medication	No. of patients	Markedly satisfactory (Ma)	Moderately satisfactory (Mo)	Fairly satisfactory	Un-satisfactory	Markedly unsatisfactory	Usefulness rate(%)		Statistical test
								(Ma)	(Ma+Mo)	
A-group	Intrauterine infection	OFLX	34	6	25	2	1	17.7	91.2	N.S.
		AMPC	35	7	25	2	1	20.0	91.4	
	Adnexitis	OFLX	28	6	14	8		21.4	71.4	N.S.
		AMPC	27	2	15	7	2	7.4	63.0	
	Sub total	OFLX	62	12	39	10	1	19.4	82.3	N.S.
		AMPC	62	9	40	9	3	14.5	79.0	
B-group	Bartholinitis	OFLX	34	10	20	1	3	29.4	88.2	N.S.
	Bartholin's abscess	AMPC	34	6	20	5	2	17.7	76.5	
		Total	OFLX	96	22	59	11	4	22.9	
	AMPC	96	15	60	14	5	15.6	78.1		

物質が用いられる。また、本領域感染症の起炎菌を推定することは常在菌の混入などがあって困難であるが、適切な検査材料から分離検索した場合でも、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌が複雑に混合していることが多い。分離頻度の高い菌種は、グラム陽性菌では *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, また嫌気性菌では *B. fragilis*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus* などである。

OFLX は、これらグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対しその MIC は概ね $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力を示すことが知られている¹²⁾。また、体内動態については、ヒトに 300mg 単回投与した時の子宮底部筋層、卵管、卵巣における最高組織内濃度は、いずれも約 $5 \mu\text{g/g}$ と血清中濃度より高く、殆どの菌種の MIC を上回る良好な女性性器組織への移行を示すことが報告されている³⁾。一方、AMPC では血清中濃度 $3.4 \mu\text{g/ml}$ 時の子宮壁濃度は $0.9 \mu\text{g/g}$ と報告されており¹⁰⁾、女性性器組織への移行が悪いことが知られている。OFLX の Open trial の成績³⁻⁷⁾をまとめてみると、子宮付属器炎 16 例、子宮内感染 37 例、バルトリン腺炎 10 例の有効率は、それぞれ 93.8%, 100%, 90.0% であり、極めて高率であった。また、副作用の発現率は 2,856 例中 99 例であり⁸⁾、特に重篤なものはみられず、安全性の高いことが確認されている。

以上の基礎的、臨床的検討の成績をふまえ本剤の産婦人科領域感染症に対する有用性を評価することとした。

本領域の感染症に対する薬剤の評価は、従来、女性性器組織への薬剤移行と推定起炎菌に対する MIC、および Open trial での成績を総合的に勘案してなされてきた¹¹⁾。しかしながら、経口剤の場合は、組織移行を厳密に検討することは麻酔との関係もあって困難である。そ

こで今回は、これらの点を考慮し、薬剤の有用性を客観的に評価するため本領域では初めての試みである二重盲検比較試験を計画した。

対象疾患は、本剤が経口剤であるため、通院治療が可能な子宮内感染、子宮付属器炎 (A 群) と外性器感染症であるバルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍 (B 群) とした。

対照薬剤の選定にあたっては、本領域感染症に適応を有する経口剤で、日常診療に比較的頻用されており、嫌気性菌を含めて、グラム陽性菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*)、グラム陰性菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*) など、本領域感染症から高い頻度で分離される菌が感受性を示すことなどの条件を考慮して、Amoxicillin (AMPC) を対照薬剤とした。

OFLX の投与量に関しては、本剤の抗菌力、体内動態および臨床試験の成績より 1 日量 600mg (分 3) とし、また AMPC に関しては、対象疾患に骨盤内感染を含むことを勘案して常用量の最高量である 1 日 $1,000 \text{mg}$ (分 4) とした。

本比較試験においては、対象疾患の厳密な選択と、効果判定の統一性を考慮し、過去に実施された多くの注射用抗生物質の臨床試験結果を解析して、本領域感染症の感染症状を表現する臨床症状、検査項目について検討し、診断基準、効果判定基準を作成して、別途、本基準による判定も併せて行なった。しかし本基準は、今後、本領域の比較試験を数多く実施していく中で改良し、さらに明確化していくべきものとする。

本比較試験において検討薬剤が投与された症例は、計 257 例、OFLX 投与群 129 例、AMPC 投与群 128 例であった。このうち、主治医臨床効果解析対象症例として採用された症例は 192 例 (OFLX 投与群 96 例、

AMPC 投与群 96 例)であった。除外症例が 65 例と多かったのは、先に述べたように、本邦の産婦人科域では二重盲検比較試験は初めての試みであり、この試験法に治験担当医が慣れていないために、対象症例の選択において実地診療と治験との間に乖離があったためと考えられる。

主治医臨床効果解析対象症例 192 例につき、両投与群の背景因子を比較検討した。投与開始時所見の A 群全症例および子宮付属器炎において、OFLX 投与群に内診による圧痛が強い症例が偏っている傾向が認められた以外、いずれの背景因子についても有意差は認められず、両投与群はほぼ均一の集団とみなし得た。

主治医判定による臨床効果については、解析対象全症例で、OFLX 投与群の改善率が 86.5%、AMPC 投与群の改善率が 76.0% と、OFLX 投与群の改善率が高い傾向を示した。疾患別にみると、子宮内感染では両投与群間に有意差は認められなかったが、子宮付属器炎およびバルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍において OFLX 投与群の臨床効果が優れる傾向にあった。以上の OFLX 投与群の優れた臨床効果は、本剤の優れた抗菌力と女性性器各部位への良好な移行を反映した結果といえる。起炎菌を推定し得た主治医臨床効果解析対象症例 96 例については、両投与群の臨床効果に単独感染例、混合感染例いずれにおいても有意差は認められなかった。

小委員会臨床効果解析対象症例として採用された症例 139 例 (OFLX 投与群 72 例、AMPC 投与群 67 例)についても、主治医判定と同様な傾向が認められた。すなわち、全症例で OFLX 投与群の有効率が 83.3%、AMPC 投与群の有効率が 67.2% と、OFLX 投与群の有効率が有意に優れていた。疾患別にみると、子宮付属器炎において、OFLX 投与群の有効率 94.4%、AMPC 投与群の有効率 64.3% で、OFLX 投与群の有効率が高い傾向を示した。本二重盲検比較試験の効果判定基準については、先に述べたように、本邦において初めて行なわれたものであり、今後さらに改良されねばならないと考えるが、今回の判定基準の妥当性については、Fig. 5 および Fig. 6 に示した個々の臨床症状の経時的な推移に如実に見出されたと考える。すなわち、A 群疾患では、投与開始 7 日後の内診による圧痛、また B 群疾患では、投与開始 3 日後の膿汁において有意差が認められ、いずれも OFLX 投与群に高い改善率が示された。このような臨床症状の改善こそ、産婦人科領域感染症の今後の二重盲検比較試験法の重要な指標となり得ると考える。

上述の結果は、本剤と AMPC の各種細菌に対する抗菌力や組織内移行^{3,10)}の良否と良く相関を示したもので、

本剤の基礎的検討を正しく反映したものと考えられ、本剤効果判定基準が妥当であったことを示すとともに、本剤の臨床使用における有用性を示したものとする。

小委員会臨床効果解析対象症例のうち、起炎菌が推定された症例 (OFLX 投与群 40 例、AMPC 投与群 37 例)につき症例別細菌学的効果が検討されたが、それぞれの陰性化率は、66.7%、62.1% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

一方、起炎菌別細菌学的効果は、主治医臨床効果解析対象症例のうち、起炎菌が推定された 96 例、163 株 (OFLX 投与群 85 株、AMPC 投与群 78 株)につき検討された。単独感染 51 株 (OFLX 投与群 27 株、AMPC 投与群 24 株)については、OFLX 投与群の消失率 94.7%、AMPC 投与群の消失率 80.0% であり、また混合感染 112 株 (OFLX 投与群 58 株、AMPC 投与群 54 株)では、OFLX 投与群 85.7%、AMPC 投与群 87.9% といずれにおいても両投与群の消失率に有意差は認められなかった。菌群別では、グラム陰性菌において OFLX 投与群の消失率は、単独感染、混合感染いずれにおいても約 90% と高率であったが有意差は認められなかった。

副作用の発現率は、OFLX 投与群 123 例中 7 例 (5.7%)、AMPC 投与群 123 例中 7 例 (5.7%) と両投与群間に有意差は認められなかった。また、両投与群を通じて重篤な副作用は認められず、いずれの症状も投薬中止あるいは投与終了後すべて消失した。臨床検査異常値の発現率は、OFLX 投与群 3.4%、AMPC 投与群 2.5% であり、トランスアミナーゼの上昇、好酸球の増多がほとんどであり、特に臨床問題となるものはなかった。両薬剤はともに安全性の高い薬剤と判断された。

主治医判定による有用性については、全症例での OFLX 投与群の満足率は 84.4%、AMPC 投与群 78.1% であり、OFLX 投与群の満足率が AMPC 投与群のそれを上回っていたが有意差は認められなかった。

以上、産婦人科領域感染症、特に子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍に対する OFLX の有効性、安全性及び有用性を、AMPC を対照薬として二重盲検法により比較検討した結果、OFLX は AMPC に比べ優れた臨床効果を示し、かつ同等の高い安全性を有することが確認され、本剤は、本領域感染症に対し、今後臨床の有用性を充分期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new*

- oxazine derivative. Antimicrob. Agents & Chemother. 22: 548~553, 1982
- 2) 賀川和宣, 他: DL-8280 の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌作用について。Chemotherapy 32 (S-1): 52~58, 1984
 - 3) 早崎源基, 他: 産婦人科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 934~943, 1984
 - 4) 関 賢一, 他: DL-8280 の使用経験。Chemotherapy 32(S-1): 925~933, 1984
 - 5) 張 南薫, 他: 産婦人科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 908~924, 1984
 - 6) 山元貴雄, 他: 産婦人科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 944~949, 1984
 - 7) 松田静治, 他: DL-8280 の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 32(S-1): 900~907, 1984
 - 8) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 1982
 - 9) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
 - 10) 古谷 博, 他: Amoxicillin の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 21: 1752~1758, 1973
 - 11) 抗菌薬の適応の標準化に関する研究班: 抗菌薬の標準化に関する研究。医薬品研究 13: 826~833, 1982

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF OFLOXACIN (OFLX)
AND AMOXICILLIN (AMPC) ON THE INFECTIOUS
DISEASE IN THE FIELD OF OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, KEIJI KOMOTO and MAKOTO KATAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School and Related Hospitals

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA and MASAOKI SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

TETSUYA SHIMIZU, KAZUhide MURE and SATOSHI SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Asahikawa Medical College and Related Hospitals

KIHYOE ICHINOE, SATORU MAKINODA and TATSUMI YAMAGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University, School of Medicine

MASAHIRO MAKI and MAKOTO MURATA

Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University, School of Medicine

TETSURO CHIMURA, MASAKI MATSUO and NOBUYUKI MORISAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University, School of Medicine

SHOICHI HACHIYA, OSAMU MORIMOTO, TOSHIO URUSHIBARA, MICHIIRO KITAGAWA,
EIZO KIMURA and YOSHIMI AMANO

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

MANABU KAIBARA and TAKURO KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo University Branch Hospital

KAZUHIRO SATO, MASANOBU HOGAKI and KIYOSHI ARAI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Teikyo University

NANKUN CHO, KANGO FUKUNAGA and KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Showa University and Related Hospitals

TAKESHI SHIROMIZU¹⁾, YURIKO MATSUMOTO and TSUNEO JINPO²⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Seimens Hospital

1) Present address : Saitama Cancer Center

2) Present address : Tokyo Rosai Hospital

TATSUYA KOHARA, YUKIO MATSUI, MASAKAZU NODA,

SHINICHI HIRAI and SHINYA IIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Kyosai Hospital

ISAO OBATA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosei General Hospital

SHIGERU HAYASHI and KENICHI SEKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital

HIROSHI MINAKUCHI, TSUGIO UEMURA, SHINICHI TSUCHIYA and TSUTOMU KOSHIMIZU
Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University, School of Medicine

MASAYA TATENO, MIKIO MINAMI and YOSHINORI HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

YOSHIAKI YAGAMI, SEIJI HANADA, TAKAYOSHI NAKAYA and MASAHIRO IKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology,

Nagoya City University Medical School and Related Hospitals

KEIU NINOMIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tajimi Municipal Hospital

KATSUMI NODA, SHINICHIRO SHIRAKI, MOTOKI HAYASAKI, KUNIIHIKO ITOH,

MASAHIKO HORIGUCHI, CHIE MIYAZAKI, YOSHITAKA BABA,

HIDEAKI KONDOH, HIROHISA SUMI and SHINICHI IWASA

Department of Obstetrics and Gynecology,

School of Medicine, Gifu University and Related Hospitals

HIROJI OKADA, TAKAO YAMAMOTO and JINSUKE YASUDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

MASAAKI KANAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Sabae National Hospital

MOTOHIKO ICHIJO, IKUKO SHIMAMOTO, YOSHIYA ANDO and SEIHOH YOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

HIDEO NISHINO, MASAAKI NAGAMATSU and SHIGEAKI TAKAMATSU

Department of Obstetrics and Gynecology, Ohtemae Hospital

KIICHIRO NODA and TAKAHISA HORII

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kinki University

MOTOHIRO HONGO

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Red Cross General Hospital

KOJI HIRABAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama National Hospital

ATSUSHI FUJIWARA, TAKESHI URABE, YOSHINORI KISAKA and HIROYUKI NAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hiroshima University

FUMIO DOKO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hospital

TADASHI TORIGOE, NOBUYOSHI TAKASUGI, MASAHIRO KORESAWA and TAKEHISA ITO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yamaguchi University, School of Medicine and Related Hospitals

KOUICHI SHIRAKAWA, KUNIO IZUCHI and KEIKO ANAI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fukuoka University

TOORU YAMABE, SHINICHI TAKAMURA, TOMONORI HATA,

SETSUO IMAMICHI and SADAOMI IMAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

KENJI KUBOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Nagasaki Central Hospital

TOSHI KATO, TETSURO HATASE, KATSUICHI KAWANO and SHIGEKI IZUMI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kurume University

MASAO MAEYAMA and TOSHIHIRO TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School

The clinical effectiveness and side effects of ofloxacin (OFLX) were compared with those of amoxicillin (AMPC) by a double-blind method in the treatment of obstetrical and gynecological infections. As the test compounds are oral antibacterial agents, the diseases covered by the study were restricted to intrauterine infection, adnexitis, bartholinitis and Bartholin's abscess. Drugs were administered for 7 days at the daily dose of 200 mg t. i. d. (OFLX) and 250 mg q. i. d. (AMPC).

The following results were obtained :

1) Clinical effectiveness (judgement by the doctors in charge) : Ninety six patients in OFLX-group and 96 patients AMPC-group were evaluated for clinical improvement. Clinical improvement rate (markedly improved and improved) was 86.5% and 76.0% in OFLX-group and AMPC-group, respectively. There was a tendency that OFLX was superior to AMPC (χ^2 : $P < 0.10$). As to intrauterine infection and adnexitis (A-group disease), clinical improvement rate in 62 patients each of OFLX and AMPC-group was 85.5% and 80.7%, respectively, and there was no significant difference. However, as to bartholinitis and Bartholin's abscess (B-group disease), there was a tendency that clinical improvement rate of OFLX was superior to that of AMPC with improvement rate of 88.2% and 67.6%, respectively.

2) Clinical effectiveness (judgement by the committee) : Seventy two patients of OFLX-group and 67 of AMPC-group, whose symptoms met the diagnosis criteria, were evaluated for clinical effectiveness by the committee. The effectiveness rate (excellent and good) of OFLX and AMPC was 83.3% and 67.2%, respectively. OFLX was superior to AMPC with a statistical significance (χ^2 : $P < 0.05$). As to A and B-group disease, no statistically significant difference was observed between OFLX-group and AMPC-group.

3) Bacteriological effect : Forty and 37 patients in each OFLX and AMPC group were evaluated

for bacteriological effect, and no statistical difference was observed between two groups.

4) bacteriological response : In monomicrobial infection, eradication rates in OFLX and AMPC group were 94.7% and 80.0%, respectively. In polymicrobial infection, they were 85.7% and 87.9% in OFLX-group and AMPC-group, respectively, without significant difference.

5) Side effects were noted in 5.7% of 123 patients with OFLX and 5.7% of 123 patients with AMPC, and abnormal changes in laboratory findings were noted in 3.4% in OFLX-group and 2.5% in AMPC-group. There was no significant difference between two groups.

6) On clinical usefulness, no significant difference was observed between two groups. From these results, it is concluded that OFLX is more effective agent than AMPC in the treatment of obstetrical and gynecological infections.