複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検法による効果の比較*

岐阜大学泌尿器科	西 浦 常 雄
	河 田 幸 道
国立病院医療センター	市 川 篤 二
	中 野 巖
北海道大学泌尿器科	辻 一 郎
札幌医科大学泌尿器科	熊 本 悦 明
東北大学泌尿器科(現仙台社会保険病院)	宍 戸 仙 太 郎
東京大学泌尿器科	高 安 久 雄
東海大学泌尿器科	大 越 正 秋
日本医科大学泌尿器科	川 井 博
横浜市立大学泌尿器科	高 井 修 道
名古屋保健衛生大学泌尿器科	名 出 頼 男
徳島大学泌尿器科	黒 川 一 男
岡山大学泌尿器科	新 島 端 夫
九州大学泌尿器科	百 瀬 俊 郎
東京医科歯科大学難治疾患研究所 臨床薬理部門	佐 久 間 昭
信州大学細菌学教室	寺 脇 良 郎

COMPARATIVE CLINICAL EFFECT OF AMIKACIN AND GENTAMICIN ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS BY DOUBLE-BLIND METHOD

Tsuneo Nishiura and Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Tokuji Ichikawa

Director, National Medical Center Hospital

Iwao Nakano

Department of Urology, National Medical Center Hospital

Ichiro Tsuji

Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

Sentaro Shishido

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

(Present Institute, Sendai Social Insurance Hospital)

* 本論文の要旨は第24回日本化学療法学会東日本支部総会(昭和52年10月20日, 札幌市)にて河田幸道が報告した。

Hisao Takayasu

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Masaaki Ohkoshi

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

Hiroshi Kawai

Department of Urology, Nippon Medical School

Shudo Takai

Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Gakuen University School of Medicine

Kazuo Kurokawa

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Tadao Nijjima

Department of Urology, Okayama University Medical School

Shunro Momose

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Akira Sakuma

Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical
and Dental University

Yoshiro Terawaki

Department of Bacteriology, Shinshu University, School of Medicine

In order to evaluate objectively clinical efficacy and appearance of adverse reactions of amikacin (AMK), a double-blind controlled trial was carried out in patients with complicated urinary tract infections in comparison with gentamicin (GM).

The results obtained are follows:

1) Of 212 patients given AMK and GM, 24 were excluded due to inadequacy for entry criteria, and 14 were due to discontinuation of therapy and other incompliances. The remaining 174 patients were completely eligible for evaluation, each of the 87 patients being treated by AMK or GM.

2) No significant differences were noted between the two treated groups, so far as the background factors and baseline data of the patients are concerned. The two drug groups are considered to be similar and comparable.

3) Clinical evaluation was made after five day administration of 400 mg/day of AMK and 80 mg/day of GM in two divided intramuscular doses. The overall favorable response rate was 58.6% for AMK treated group and 54.0% for GM treated group, and no significant difference at 5% level was observed. The effect on pyuria and bacteriuria, bacteriological response and improvement in subjective symptoms were also comparable each other.

4) No significant differences were noted between the two treated groups in the stratified analyses. It was, however, noteworthy to see relatively higher cure rate by AMK in such patients generally supposed to be refractory as with the indwelling catheter, mixed infection, and post-prostatectomy infection. Also, AMK is characterized by being effective on the urinary tract infections induced by GM-resistant organisms.

5) Adverse reactions were assessed in 106 patients of each of two treated groups. Frequency of subjective adverse reactions and that of abnormal values in laboratory examination were 1.9% for the two treated groups. however, when AMK is to be given to aged patients or patients with impaired kidney function, careful observation is mandatory as with other aminoglycoside antibiotics.

6) As to the utility assessed by the attending physicians no significant difference was noted between the two drug groups.

7) On the basis of the results AMK is considered to be an agent widely indicated for the treatment of complicated urinary tract infections, whatever the types of infections, morbid conditions and pathogens might be.

緒 言

Amikacin (以下 AMK と略す) は、ブリストル萬有研究所において開発されたアミノ配糖体抗生物質であるが、図1の如く kanamycin A の2-deoxystreptamine 部分の1位のアミノ基を L (-)- γ -amino- α -hydroxybutyric acid でアシル化した構造を有しているため gentamicin (以下 GM と略す), dibekacin (以下 DKB と略す), tobramycin (以下 TOB と略す) などをも不活化する aminoglycoside-6'-acetyltransferase によつても不活化され難いことが知られており、この点が本剤の大きな特徴とされている¹⁾。

図1 AMK の構造式

一方本剤は筋注により速やかに血中に移行し、体内では代謝を受けず、腎に高濃度に分布した後、大部分が活性型のまま尿中に排泄され、8時間までの尿中回収率は70%以上と報告されている²⁾。

またアミノ配糖体抗生物質に共通してみられる聴器毒性についても、動物実験の成績などから本剤は GM, TOB, DKB, KM などより低いとされており³⁾、腎毒性に関してもアミノ配糖体抗生物質の中では中等度であると考えられている⁴⁾。

これらの点から本剤は臨床的にも充分用い得る薬剤であると考えられるが、本剤の有用性についてはすでに多くの報告がなされており、尿路感染症に対する有用性についてもすでに異論のないところであるが、我々は尿路感染症に対する本剤の有用性が限られた疾患、限られた菌種に対するものだけではなく、広く複雑性尿路感染症全般にわたるものであると考え、この点を客観的に評価する目的で二重盲検法による比較検討を行なうこととした。

したがって対照薬剤としては複雑性尿路感染症に対して広く使用され、その臨床効果に対する評価が一定しており、かつ構造、抗菌スペクトラム、投与方法なども本剤と類似している GM を選んだ。

対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症

表1 研究参加機関
研究代表者国立病院医療センター 市川篤二

施設名		研究者名
臨 牀	北海道大学	辻 一郎, 山田智二
	斗 南 病 院	大越隆一, 草階佑幸
	市立小樽病院	川倉宏一
	苫小牧市立総合病院	上戸文彦
	札幌医科大学	熊本悦明, 宮本慎一
	東 北 大 学	杉田篤生, 今林健一
	仙台社会保険病院	穴戸仙太郎, 加藤正和
	大 原 総 合 病 院	斉藤武志
	国立病院医療センター	中野 巖, 広川 勲
	東 京 大 学	高安久雄, 岸 洋一
	三 井 記 念 病 院	西村洋司
	埼玉中央病院	宮村隆三
	都立豊島病院	田原達雄
	東京共済病院	斉藤 功
	三 葉 病 院	河辺香月
	虎 の 門 病 院	斉藤豊一
	都 職 青 山 病 院	弓削順二
	青梅市立総合病院	島野栄一郎
	関東労災病院	松村敏之
	都立駒込病院	木下健二
床	国立王子病院	仁藤 博
	日本医科大学	川井 博, 吉田和弘
	横浜市立大学	高井修道, 西村隆一, 宮井啓国, 関宮紀治
	横浜赤十字病院	石塚栄一
	横浜市立市民病院	福島修司, 岩本晃明
	横浜南共済病院	岩崎孝史, 中尾日出男
	小田原市立病院	吉邑貞夫
	東 海 大 学	大越正秋, 河村信夫
	名古屋保健衛生大学	名出頼男
	平塚市民病院	鈴木惠三
	岐阜大学	西浦常雄, 河田幸道, 清水保夫
	大垣市民病院	磯貝和俊
	徳 島 大 学	黒川一男, 藤村宣夫
	岡 山 大 学	新島端夫, 高本 均
	神戸市立西市民病院	近藤捷嘉
	国立岡山病院	小野田康雄
	岡山市民病院	難波克一
	岡山赤十字病院	近藤 淳
	九州大学	百瀬俊郎, 熊沢浄一
分 離 菌 同 定 感 受 性 測 定	福岡大学	坂本公孝, 有吉朝美
	国立福岡中央病院	平田耕造, 森田一喜朗
	三 信 会 原 病 院	原 三信, 山口秋人
コ ン ト ロ ー ラー	広島赤十字病院	平田 弘
	信州大学細菌学	寺脇良郎, 松本頼樹
東 京 医 科 歯 科 大 学 難 研 臨 牀 薬 理	東京医科歯科大学	佐久間昭

とし、患者は表1に示す43の研究参加機関に入院中の16歳以上の症例であるが、つぎの規定に該当する症例は除外症例として、臨床効果の判定は行わないことにした。

- i. 妊婦または肝、腎、第8脳神経障害のある患者。
- ii. 直前までアミノ配糖体またはポリペプチド系抗生剤のような腎毒性のある抗生剤を長期にわたり継続して投与した患者。
- iii. アミノ配糖体系抗生剤に対して過敏症の既往歴のある患者。

iv. 投与開始時の尿中細菌数が 10^4 コ/ml未満の症例。

v. 投与開始時の尿中白血球数が10コ/HPF未満の症例。

vi. その他効果判定委員会が除外と認めた症例。

なお検討期間は、昭和51年10月より52年3月にいたる6カ月間とした。

2. 供用薬剤

検討薬剤としては AMK 硫酸塩 200mg（力価）を含有するアンプルを、また基準薬剤としては GM 硫酸塩 40mg（力価）を含有するアンプルを用意したが、それぞれのアンプルは外観上全く識別出来ないように作製し、両剤とも「BG 注」と表示して、1症例12アンプルを1箱におさめ薬剤番号を表示した。

薬剤の割付けはあらかじめコントローラーが行なった。薬剤照合表は2通作製し、コントローラーおよび代表研究者が検討期間終了まで保管した。

なお、薬剤の含量試験は、薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、国立予防衛生研究所に依頼して行なった。含量試験の方法は日本抗生物質医薬品基準にしたがい、AMK は *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を試験菌とした円筒平板法により、また GM は *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228株を試験菌として、円筒平板法により行なった。

3. 投与方法

薬剤の投与方法は両剤とも1回1アンプルを1日2回（朝、夕）、筋注により5日間連続投与した。したがって両剤の1日投与量は、AMK が400mg、GM が80mgとなるが、このような投与量を設定した根拠としては、尿路感染症に対する GM の常用投与量としては1日80mg が一般的であること、各種尿路感染菌に対する GM の抗菌力が平均して AMK より2管程度すぐれていること、AMK 1回100mg 筋注後の血中、尿中濃度が

GM 1回80mg 筋注後のそれにはほぼ等しいことなどによつた。

4. 臨床効果の判定

投薬開始直前 および5日間の投薬終了翌日に自覚症状、検尿、尿培養を行ない、臨床効果の判定を行なつた。

臨床効果は膿尿と細菌尿とを指標として判定することとしたが、まず膿尿については表2の如く5段階に分

表2 膿尿の程度の分類

膿尿の程度	記号
白血球が視野の1/2以上の面積を占める	+++
30コ/HPF～視野の1/2未満	++
10～29コ/HPF	+
5～9コ/HPF	±
0～4コ/HPF	—

図2 膿尿の判定基準、下表の如く正常化・改善・不変の3段階に判定する

判定時 膿尿	+++	++	+	±	—
投与前 膿尿	+++	++	+	±	—
++					
+					
±					

□: 不変 ▨: 改善 ▩: 正常化

図3 細菌尿の判定基準、下表の如く陰性化・減少・菌交代・不変の4段階に判定する

交代菌 原因菌	0	$<10^4$ cells/ml	$\geq 10^4$ cells/ml	
0				陰性化
$<10^2$ cells/ml				減少
$\geq 10^2$ cells/ml				菌交代
				不変

ただし混合感染の場合は、総菌数を指標として判定する。

類、記載することとし、これを図2の基準にしたがい、正常化、改善、不変の3段階に判定することとした。また細菌尿については図3の基準にしたがい、陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定したが、混合感染例においては総菌数を指標として判定した。

これら膿尿と細菌尿との推移にもとづき、総合臨床効果は図4の基準にしたがい、著効、有効、無効の3段階に判定した。なお自覚症状については、複雑性尿路感染

図4 総合臨床効果の判定基準、膿尿と細菌尿の推移に基づき、下表の如く著効・有効・無効の3段階に判定する

膿尿 細菌尿	正常化	改善	不変
陰性化	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>		
減少			
菌交代			<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
不変			<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>

: 著効

: 有効

 : 無効

症における自覚症状の発現率が低いことから、総合臨床効果の指標とすることは不適当と考え、有症状症例についての自覚症状に対する効果を別途集計することにしたが、この場合基礎疾患に由来する症状は除き、尿路感染症自体に由来する症状のみを選び集計した。

また細菌学的効果の判定は、混合感染例を含め分離菌株毎に消失または存続のいずれかに判定し、これを菌種別消失率として集計したが、この場合、投薬前に認められた場合を消失とし、投薬前に認められた菌種と同じ菌種が投薬後にも認められた菌種と同じ菌種が投薬後にも認められた場合には菌数に関係なく存続と判定した。またこれとは別に投薬前に認められなかつた菌種が投薬後あらたに認められた場合、これを投与後出現細菌として集計した。

5. 脱落規定

検討開始前にあらかじめつぎのような脱落規定を定め、そのいずれかに該当した症例は脱落例として臨床効果の判定は行なわないことにした。

- i. 所定の検査日に規定の検査（検尿、尿培養）が行なわれなかつた症例。
- ii. 規定通りに投薬がなされなかつた症例（副作用による投与中止例も含む）。
- iii. 検討期間中に BG 注以外の抗菌性薬剤が投与された症例。
- iv. その他効果判定委員会が脱落と認めた症例。

なお、除外、脱落および臨床効果の判定は代表研究者（市川篤二）、コントローラー（佐久間昭）および5名の共同研究者（大越正秋、西浦常雄、西村洋司、河村信夫、河田幸道）から成る効果判定委員会において、キーコード開鍵前に行なつた。

6. MIC の測定

検討期間中に分離された細菌は、信州大学細菌学教室（寺脇良郎）において開鍵前に、AMK と GM の MIC を測定した。MIC の測定法は日本化学療法学会標準法にしたがい、原液接種と100倍希釈菌液接種の2系列について行なわれた。また薬剤濃度は両剤とも0.39μg/mlより200μg/ml にいたる10段階とした。

7. 副作用の検討

自覚的副作用は毎日観察し、副作用が発現した場合にはその種類、発現日、持続性、処置および経過などを検討したが、第8脳神経障害の発現には特に注意をはらい、その疑いのある場合には、必要に応じて音叉法やオーディオメトリーによる聴力の検査を適宜行なうこととした。

副作用の検討対象は除外、脱落例を含め、可能な限り検討を行なうこととした。また薬剤の投与前後に下記の臨床検査を行ない、薬剤による影響の有無を検討した。

- i. 血液検査：RBC、Hb、WBC
- ii. 肝機能検査：GOT、GPT、Al-P
- iii. 腎機能検査：BUN、S-Cr

8. 有用性の判定

薬剤の有効性と副作用等を総合して、図5に示したアナログ・スケール上の目安を参照して、治療担当医が個々の症例について有用性を判定した。

9. 統計的解析

データの解析は主としてノンパラメトリック法を用い、具体的には X² 検定法あるいは Fisher の直接確立計算法、Wilcoxon の2標本検定法、t-検定法などを用いて行なつたが、この場合危険率は両側危険率を採用し、危険率5%を有意水準とした。

図5 担当医の有用性判定基準

10. 關鍵

検討終了後調査表を回収し，記入事項の確認，除外および脱落の判定を行ない，完全に治験条件を満たす症例についてはあらかじめ定めた効果判定基準にしたがい効果判定委員会が臨床効果の判定を行なった．また副作用についても，除外，脱落症例中副作用検討可能な症例を加え，薬剤の影響による副作用であるか否かについて検討した．

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認し，また MIC の測定結果を調査表に記入した上で，研究参加者全員が出席し，コントローラー立会いのもとに薬剤照合表が開かれた．

結 果

1. 検討薬剤の含量試験

検討薬剤の含量試験の結果，AMK は表示力価200mg に対し226mg (102.7%)，GM は表示力価40mg に対し45.4mg (113.5%) であり，基準に合致するものであった．

2. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた症例の総数は表3に示すように212例であつたが，その内訳は AMK 投与例，GM 投与例ともに各106例であつた．

表3 症例内訳

内 訳	AMK投与群	GM投与群
総 症 例 数	106	106
除 外 症 例	11	13
脱 落 症 例	8	6
臨床効果検討症例	87	87
副作用検討症例	106	106

除外症例は AMK 投与群に11例，GM 投与群に13例あり，また脱落症例は AMK 投与群に8例，GM 投与群に6例あつたが，除外率，脱落率に関して両群は，ほぼ類似していた．これら除外，脱落の38例を除く174例が完全に治験条件を満たしているものと判定され，背景因子の検討，臨床効果の判定がなされたが，その内訳は AMK 投与例，GM 投与例ともに各87例であつた．

除外および脱落の理由は表4に示したが，除外理由としては投与前の菌数 10^4 コ/ml 未満または陰性であつたもの，膿尿が10コ/HPF 未満であつたものなどが多く，脱落理由としては，検査日のずれ，抗菌剤の併用などが主なものであつた．

表4 除外・脱落理由

理 由		AMK投与群	GM投与群
除 外	投与前菌陰性	2	3
	投与前菌数 10^4 コ/ml未満	4	2
	投与前膿尿10コ/HPF未満	1	4
	投与前菌陰性，膿尿10コ/HPF未満	4	1
	投与前菌数 10^4 コ/ml未満，膿尿10コ/HPF未満	0	1
	投与前膿尿10コ/HPF未満，抗菌剤併用	0	1
脱 落	対象外疾患（基礎疾患なし）	0	1
	検査日のずれ	3	3
	投与後菌培養せず	1	0
	抗菌剤併用	2	2
	副作用発現のため投与中止	1	1
	患者死亡退院	1	0
合 計		19	19

3. 患者特性

完全に治験条件を満たした AMK 投与群，GM 投与群の各87例について背景因子の検討を行なった結果を表5にまとめて示す．

性別では両群ともに男性が多く，年齢では60歳台，70歳台が多く見られたが，その分布に関して両群間に有意差は認められない．基礎疾患については，まずカテーテル留置の有無により2群に大別し，カテーテル非留置例をさらに5群に細別したが，カテーテル留置率は AMK 投与群が34.5%，GM 投与群が39.1%で有意差はなく，また全体を6群に分類した基礎疾患分布に関しても両群間に差は認められなかつた．

感染部位についてはカテーテル非留置症例を腎，膀胱，前立腺尿（前立腺疾患に対する手術後の尿路感染症）の3群に分類して検討したが，やはり差はなく，また体重分布についても差は認められなかつた．

投薬前の膿尿の程度は＋，＋＋，＋＋＋に分類したが，AMK 投与群において若干＋側に偏つた分布を示しているものの，推計学的には有意差は認められない．感染状況では混合感染例は両群ともに16例（18.4%）で全く差はなく，また単独感染，2種混合感染，3種混合感染に分けてその分布を検討してもやはり差は認められなかつた．このほか投薬前の腎機能の状態を BUN，S-Cr から検討したが，いずれも両群間に差は見られなかつた．

つぎに投薬前に尿中から分離された細菌の菌種についてみると，AMK 投与群では87例から105株，GM 投与群では同じく87例から109株が分離されており，これをグラム陽性球菌（GPC），グラム陰性桿菌（GNB）およびその他の細菌に大別した場合，表6のように，GNB

表5 背景因子

背景因子		AMK投与群	GM投与群	検定結果
性別	男	70	65	$X^2_0 = 0.529$ ($\phi = 0.467$)
	女	17	22	
年齢	20歳台	4	4	$X^2_0 = 2.281$ ($\phi = 6$) ($p = 0.892$)
	30歳台	4	4	
	40歳台	10	7	
	50歳台	9	14	
	60歳台	28	23	
	70歳台	27	29	
基礎疾患	80歳台	5	6	$X^2_0 = 4.187$ ($\phi = 5$) ($p = 0.523$)
	カテーテル留置	30	34	
	前立腺術後	12	18	
	結石・腫瘍	8	10	
	上部尿路通過障害	4	2	
	下部尿路通過障害	18	12	
感染部位	その他	15	11	$X^2_0 = 2.827$ ($\phi = 2$) ($p = 0.243$)
	腎	17	16	
	膀胱	28	19	
	前立腺床	12	18	
感染状況	単独感染	71	71	—
	混合感染	16	16	
投与前の 膿尿の程度	10~29コ/HPF(+)	20	23	$X^2_0 = 2.975$ ($\phi = 2$) ($p = 0.226$)
	(++)	24	32	
	(+++)	43	32	
BUN	~<20	67	74	$X^2_0 = 1.346$ ($\phi = 2$) ($p = 0.460$)
	20≤~	20	13	
S-Cr	0.4~1.0	52	50	$X^2_0 = 1.552$ ($\phi = 2$) ($p = 0.460$)
	1.1~4.0	34	37	
	不明	1	0	

は AMK 投与群において 93.3%, GM 投与群において 91.7%と両群ともに GNB が大多数を占めているが、両群間に差は認められない。また GPC としては 3 種の菌種が分離されているが、その分布に差はなく、GNB はこれを 8 菌種に大別した場合、両群ともに *Pseudomonas* が最も多く、ついで *Proteus* spp., *Klebsiella*, *E.coli* などが多くなっているが、8 菌種の分布に関して両群間に差は認められない。

MIC の測定が行なわれた菌株は、AMK 投与群73株、GM 投与群72株であつた。その MIC をみると原液接種では図6の如く AMK, GM いずれの MIC に関しても AMK 投与群, GM 投与群の間で差は認められなかつたが、AMK 投与群における AMK の MIC (A) と、GM 投与群における GM の MIC (D) との間には有意差がみられ、GM の MIC が 1.6 管程度すぐれていた。そこで投与薬剤に関係なく、MIC の測定を行なつた全145株について AMK の MIC (A+C) と GM の MIC (B+D) とを比較すると、やはり GM の MIC が有意にすぐれており、その差は約1.7管であつた。このことから、先にみられた MIC の差は薬剤自体の MIC の差であり、薬剤割付けの際に生じたものではないと考えられた。また尿路感染菌に対する両剤の抗菌力には 2 管程度の差があると想定して投与量を設定したが、この結果から、投与量の設定の妥当性が支持されたと考えられる。

表6 尿中分離菌

菌 種		AMK投与群	GM投与群	検 定 結 果	
GPC	S. aureus	1	3	$X_0^2 = 1.449$ ($\phi = 2$) ($p = 0.485$)	$X_0^2 = 2.718$ ($\phi = 2$) ($p = 0.257$)
	S. epidermidis	3	2		
	S. faecalis	3	2		
	小 計	7	7		
GNB	Pseudomonas	37	37	$X_0^2 = 6.507$ ($\phi = 7$) ($p = 0.482$)	
	Proteus spp.	10	19		
	E. coli	13	11		
	Klebsiella spp.	13	14		
	Enterobacter spp.	3	6		
	Serratia	11	6		
	Citrobacter	7	4		
	その他のGNB	4	3		
	小 計	98	100		
Candida		0	2		
分 離 株 数		105	109		

図6 投与前分離菌全株の感受性分布（累積分布）
原液接種

図7 投与前分離菌全株の感受性分布（累積分布）
100倍希釈菌液接種

表7 自覚症状の種類別発現頻度

自覚症状の種類	AMK投与群	GM投与群	計	検定結果
自覚症状				
みられた症例	35	37	72	$X^2_0 = 0.024$ ($p = 0.878$)
みられなかった症例	52	50	102	
頻尿	24	27	51	$X^2_0 = 0.002$ ($p = 0.968$)
排尿痛	25	22	47	$X^2_0 = 0.483$ ($p = 0.487$)
残尿感	3	5	8	$X^2_0 = 0.070$ ($p = 0.792$)
腰痛	3	4	7	$X^2_0 = 0.009$ ($p = 0.924$)
発熱	0	1	1	$P_0 = 0.518$
総件数	55	59	114	

100倍希釈菌液接種時の MIC は図7に示したが、この場合も両剤の MIC に関して両群間に差はみられず、AMK 投与群における AMK の MIC (A) と、GM 投与群における GM の MIC (D) との間に有意差が認められ、1.5管程度 GM の MIC がすぐれていたが、全

株についての比較でもやはり有意差が認められ、その差は1.4管程度であることから、MIC の相違は薬剤自体に起因するものと考えられた。

自覚症状を呈した症例は AMK 投与群に 35例 (40.2%)、GM 投与群に37例 (42.5%) みられたが、発現率に関して両群間に差はなく、また自覚症状の発現件数、個々の症状の発現率についても表7の如く有意差は認められなかった。

このように AMK 投与群および GM 投与群の2群間において、各種の背景因子について比較を行なった結果いずれも有意の差は認められず、両群はほぼ対等な集団であり、充分比較が可能と考えられた。

4. 臨床効果

完全に治験条件を満たした AMK 投与群、GM 投与群各87例について、総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果、自覚症状に対する効果などの臨床効果の検討が行なわれた。

i. 総合臨床効果

総合臨床効果は表8に示すように、AMK 投与群で

表8 総合臨床効果

投与薬剤	総合臨床効果(%)			合計	検定結果
	著効	有効	無効		
AMK	16 (18.4)	35 (40.2)	36 (41.4)	87	著効率 $X^2_0 = 0.166$ ($p = 0.684$) 著効+有効率 $X^2_0 = 0.210$ ($p = 0.647$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.712$ ($p = 0.477$)
GM	13 (14.9)	34 (39.1)	40 (46.0)	87	

は著効16例 (18.4%)、有効35例 (40.2%)、無効36例 (41.4%) であり、著効を含めた有効率 (以下有効率と略す) は51例 (58.6%) であった。また、GM 投与群では著効13例 (14.9%)、有効34例 (39.1%)、無効40例 (46.0%) であり、有効率は47例 (54.0%) となり、著効率、有効率のいずれに関しても両群間に有意差は認められなかった。

これをまず感染状況により、単独感染例と混合感染例とに分けて検討してみると、表9のように単独感染例においては AMK 投与群の著効率21.1%、有効率62.0%に対し GM 投与群の著効率は16.9%、有効率は56.3%であり、著効率、有効率ともに有意差は認められない。一方、混合感染例では AMK 投与群、GM 投与群ともに著効率6.3%、有効率43.8%であり、単独感染例に比し有効率は低い、両群間の比較では全く差は認められていない。

表9 感染状況と総合臨床効果

感染状況	投与薬剤	総合臨床効果			合計	著効+有効率(%)	検定結果
		著効	有効	無効			
単独感染	AMK	15	29	27	71	62.0	著効率 $X^2_0 = 0.183$ ($p = 0.669$) 著効+有効率 $X^2_0 = 0.262$ ($p = 0.609$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.781$ ($p = 0.435$)
	GM	12	28	31	71	56.3	
混合感染	AMK	1	6	9	16	43.8	
	GM	1	6	9	16	43.8	

表10 カテーテル留置の有無と総合臨床効果

カテーテル	投与薬剤	総合臨床効果			合計	著効+有効率(%)	検定結果
		著効	有効	無効			
カテーテル留置	AMK	0	12	18	30	40.0	著効率 $p_0 = 0.037$ 著効+有効率 $X^2_0 = 0.100$ ($p = 0.752$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.001$ ($p = 0.317$)
	GM	5	11	18	34	47.1	
カテーテル非留置	AMK	16	23	18	57	68.4	著効率 $X^2_0 = 2.004$ ($p = 0.157$) 著効+有効率 $X^2_0 = 0.781$ ($p = 0.377$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.550$ ($p = 0.121$)
	GM	8	23	22	53	58.5	

表11 感染部位別総合臨床効果

感染部位	投与薬剤	総合臨床効果			合計	著効+有効率(%)	検定結果
		著効	有効	無効			
腎	AMK	6	7	4	17	76.5	著効率 $X^2_0 = 0.015$ ($p = 0.902$) 著効+有効率 $X^2_0 = 0.095$ ($p = 0.758$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.193$ ($p = 0.847$)
	GM	5	7	4	16	75.0	
膀胱	AMK	9	9	10	28	64.3	著効率 $p_0 = 0.083$ 著効+有効率 $X^2_0 = 0.129$ ($p = 0.719$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.454$ ($p = 0.650$)
	GM	2	12	5	19	73.7	
前立腺床	AMK	1	7	4	12	66.7	著効率 $p_0 = 0.648$ 著効+有効率 $X^2_0 = 2.992$ ($p = 0.084$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.931$ ($p = 0.054$)
	GM	1	4	13	18	27.8	

つぎにカテーテル留置と総合臨床効果との関係は表10のように、カテーテル留置例では AMK 投与群に著効例はなく、有効例は12例 (40.0%) であるが、GM 投与群では著効率14.7%、有効率47.1%であり、著効率、有効率ともに GM 投与群において若干高くなっているが、推計学的に有意差は認められなかつた。一方、カテーテル非留置症例においては、AMK 投与群の著効率28.1%、有効率 68.4%に対し、GM 投与群では著効率15.1%、有効率58.5%で、両群ともにカテーテル留置例より高い有効率を示しており、また両群間の比較では、著効率、有効率ともに AMK 投与群において高い傾向がみられたが、推計学的には有意差を認めなかつた。

カテーテル非留置症例についてさらに感染部位別に総合臨床効果を検討してみると、表11のように腎感染例においては AMK 投与群の著効率は 35.3%、有効率は 76.5%であり、GM 投与群では著効率31.3%、有効率 75.0%となり、全く差を認めない。膀胱感染例では AMK投与群の著効率が32.1%、有効率64.3%に対し、GM 投与群の著効率は10.5%、有効率は73.7%で、GM 投与群の著効率が若干低いが、推計学的には著効率、有効率ともに有意差はない。前立腺床感染例では AMK 投与群の著効率は8.3%、有効率は66.7%であり、GM 投与群では著効率5.6%、有効率27.8%となり、他の感染部位に比し著効率が低いが、両群間の比較では差はなく、またGM 投与群における有効率が AMK 投与群に比しかなり低いが、これも有意の差ではなかつた。

同様にカテーテル非留置症例について、基礎疾患別に総合臨床効果を検討した。この場合前立腺術後尿路感染症は、先の感染部位別検討における感染部位前立腺床に一致するためこれを除き、他の基礎疾患を4群に分類して検討したが、表12のように各基礎疾患毎の著効率、有効率に関して両群間で有意差は認められていない。

表12 基礎疾患別総合臨床効果

基礎疾患	投与薬剤	総合臨床効果			合計	著効+有効率(%)	検定結果
		著効	有効	無効			
結石・瘍	AMK	1	5	2	8	75.0	著効率 $p_0 = 0.588$ 著効+有効率 $p_0 = 0.412$ Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.745$ ($p = 0.456$)
	GM	2	7	1	10	90.0	
上部尿路通過障害	AMK	3	0	1	4	75.0	著効率 $p_0 = 0.667$ 著効+有効率 $p_0 = 0.667$
	GM	2	0	0	2	100.0	
下部尿路通過障害	AMK	7	6	5	18	72.2	著効率 $p_0 = 0.187$ 著効+有効率 $X^2_0 = 0.007$ ($p = 0.935$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.924$ ($p = 0.356$)
	GM	2	6	4	12	66.7	
その他(その他術後)	AMK	4	5	6	15	60.0	著効率 $p_0 = 0.274$ 著効+有効率 $X^2_0 = 0.048$ ($p = 0.826$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.336$ ($p = 0.737$)
	GM	1	6	4	11	63.6	

また投薬前の膿尿の程度別に総合臨床効果を検討してみると、表13のように膿尿+の症例では、AMK 投与群の著効率35.0%、有効率 80.0%、GM 投与群の著効率 26.1%、有効率56.5%、膿尿+の症例では AMK 投与群の著効率20.8%、有効率66.7%、GM 投与群の著効率15.6%、有効率56.3%、膿尿+の症例では AMK 投与群の著効率9.3%、有効率44.2%、GM 投与群の著効率6.3%、有効率50.0%となり、両群とも著効率、有効

表13 投与前の膿尿の程度別にみた総合臨床効果

腫瘍の 程 度	投与 薬剤	総合臨床効果			合計	著効+ 有効率 (%)	検定結果
		著効	有効	無効			
10~29コ/ HPF (+)	AMK	7	9	4	20	80.0	著効率 $\chi^2_0 = 0.091$ ($p = 0.763$) 著効+有効率 $\chi^2_0 = 1.723$ ($p = 0.189$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.319$ ($p = 0.187$)
	GM	6	7	10	23	56.5	
(++)	AMK	5	11	8	24	66.7	著効率 $\chi^2_0 = 0.023$ ($p = 0.880$) 著効+有効率 $\chi^2_0 = 0.264$ ($p = 0.608$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.797$ ($p = 0.426$)
	GM	5	13	14	32	56.3	
(+++)	AMK	4	15	24	43	44.2	著効率 $\chi^2_0 = 0.487$ 著効+有効率 $\chi^2_0 = 0.070$ ($p = 0.791$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.319$ ($p = 0.750$)
	GM	2	14	16	32	50.0	

率は膿尿の程度が強くなるほど低下する傾向を示している。また膿尿の程度毎に両群の著効率、有効率を比較すると、著効率においてはいずれも AMK 投与群の方が若干高い傾向を示し、また有効率では膿尿十と卅の症例においては AMK 投与群が、膿尿卅の症例では GM 投与群の方が高い傾向を示しているが、いずれも有意差ではなかった。

抗菌力の点における薬剤の特徴のひとつとして、GM耐性菌に対しても抗菌力を示すことが挙げられているので、この点に関して検討を行なった。

まず MIC については、原液接種時の GM の MIC が 25 µg/ml 以上を GM 耐性菌と考えると、このような耐性菌は MIC の測定を行なった 145 株中 37 株 (25.5 %) 認められた。これら 37 株について AMK の MIC を検討すると図 8 のように、AMK の MIC も高いものが多いが、AMK の MIC が 12.5 µg/ml 以下の菌株も 7 株 (18.9 %) 認められている。

つぎに GM 耐性菌に対する両剤の臨床効果について検討したが、この場合混合感染例では MIC と臨床効

果との関係が複雑化するため、単独感染例についてのみ検討した。その結果は表14に示すように投薬前の細菌がGM に耐性を示した単独感染例は23例あり、その内訳はAMK 投与群が9例、GM 投与群が14例であつたが、その総合臨床効果はAMK 投与群では著効1例、有効4例、無効4例で、有効率は55.6%、GM 投与群では著効はなく、有効2例、無効12例で、有効率は14.3%となり、症例数が少ないためもあつて、有意の差はないが、AMK 投与群における有効率が明らかに高く、抗菌力に關しての本剤の特徴は臨床的にも特徴ある成績として反映されているように思われた。

ii. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は表15に示すように、AMK 投与群においては正常化17例（19.5%）、改善22例（25.3%）、不変48例（55.2%）であり、正常化を含めた改善率（以下改善率と略す）は39例（44.8%）であつた。一方のGM 投与群では正常化14例（16.1%）、改善20例（23.0%）、不変76例（88.9%）であり、正常化を含めた改善率は34例（39.1%）であつた。

表14 GM 耐性菌における総合臨床効果

投与 薬剤	総合臨床効果			合計	著効＋ 有効率 (%)	検定結果
	著効	有効	無効			
AMK	1	4	4	9	55.6	
GM	0	2	12	14	14.3	$p_0 = 0.052$

表15 膿尿に対する効果

投与 薬剤	糖尿に対する効果(%)			合計	検定結果
	正常化	改善	不変		
AMK	17 (19.5)	22 (25.3)	48 (55.2)	87	正常化率 $X^2_0 = 0.157$ ($p = 0.692$) 正常化 + 改善率 $X^2_0 = 0.378$ ($p = 0.539$)
GM	14 (16.1)	20 (23.0)	53 (60.9)	87	Wilcoxon の検定 $t_0 = 0.792$ ($p = 0.429$)

図 8 GM耐性菌の MIC 相関図 (原液接種)

	$\frac{(\mu\text{g/ml})}{>200}$		1	2	1	1	3	3
	200	1		1				
G	100			1	1		1	1
M	50	1	1	1			2	3
	25	1	1	1	2	3	1	2
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
								$\frac{(\mu\text{g/ml})}{>200}$

A M K

表16 カテーテル留置の有無と膿尿に対する効果

カテーテル	投与薬剤	膿尿に対する効果			合計	正常化+改善率(%)	検定結果
		正常化	改善	不変			
カテーテル留置	AMK	0	8	22	30	26.7	正常化率 $p_0 = 0.037$ 正常化+改善率 $X_0^2 = 0.914$ ($p = 0.339$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.505$ ($p = 0.132$)
	GM	5	9	20	34	41.2	
カテーテル非留置	AMK	17	14	26	57	54.4	正常化率 $X_0^2 = 1.849$ ($p = 0.174$) 正常化+改善率 $X_0^2 = 2.429$ ($p = 0.119$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.859$ ($p = 0.063$)
	GM	9	11	33	53	37.7	

表17 投与前の膿尿の程度と膿尿に対する効果

膿尿の程度	投与薬剤	膿尿に対する効果			合計	正常化+改善率(%)	検定結果
		正常化	改善	不変			
10~29コ/HPF (+)	AMK	7	0	13	20	35.0	正常化率 $X_0^2 = 0.000$ ($p = 0.994$) 正常化+改善率 $X_0^2 = 0.000$ ($p = 0.994$)
	GM	7	0	16	23	30.4	
(++)	AMK	6	5	13	24	45.8	正常化率 $X_0^2 = 0.285$ ($p = 0.593$) 正常化+改善率 $X_0^2 = 0.125$ ($p = 0.724$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.751$ ($p = 0.453$)
	GM	5	7	20	32	37.5	
(+++)	AMK	4	17	22	43	48.8	正常化率 $p_0 = 0.487$ 正常化+改善率 $X_0^2 = 0.004$ ($p = 0.948$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.264$ ($p = 0.792$)
	GM	2	13	17	32	46.9	

%), 不変53例 (60.9%) で, 改善率は34例 (39.1%) となり, 正常化率, 改善率ともに両群間に差は認められない。

これをカテーテル留置の有無により層別して検討すると, 表16のようにカテーテル留置症例においては, AMK 投与群に正常化例は1例もなく, 改善率は26.7%であるが, GM 投与群では正常化率14.7%, 改善率41.2%となり, 正常化率, 改善率ともに有意差はないものの, GM 投与群において高い傾向を示している。これとは逆にカテーテル非留置症例においては, AMK 投与群の正常化率29.8%, 改善率54.4%に対し, GM 投与群では正常化率17.0%, 改善率37.7%となり, やはり有意差はないが, 正常化率, 改善率ともに AMK 投与群において高い傾向が認められている。

また投与前の膿尿の程度により層別して検討すると, 表17のように膿尿+の場合, 正常化率は AMK 投与群

35.0%, GM 投与群30.4%, 膿尿++では AMK 投与群の正常化率25.0%, 改善率45.8%, GM 投与群の正常化率15.6%, 改善率37.5%, 膿尿+++では AMK 投与群の正常化率9.3%, 改善率48.8%, GM 投与群の正常化率6.3%, 改善率46.9%となり, 両群とも正常化率は膿尿の程度が強くなる程低下するのに対し, 改善率は膿尿の程度が強くなる程高くなる傾向を示している。しかし, 層別に両剤間の比較を行なうといずれの層においても正常化率, 改善率ともに有意差はない。

iii. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は表18に示すように, AMK 投与群では陰性化49例 (56.3%), 減少1例 (1.1%), 菌交代8例 (9.2%), 不変29例 (33.3%) であり, 陰性化を含めた減少率 (以下減少率と略す) は50例 (57.5%) であった。一方の GM 投与群では陰性化44例 (50.6%), 減少1例 (1.1%), 菌交代7例 (8.0%), 不変35例 (40.2

表18 細菌尿に対する効果

投与薬剤	細菌尿に対する効果(%)				合計	検定結果
	陰性化	減少	菌交代	不変		
AMK	49 (56.3)	1 (1.1)	8 (9.2)	29 (33.3)	87	陰性化率 $X^2_0 = 0.370$ ($p = 0.543$) 陰性化+減少率 $X^2_0 = 0.371$ ($p = 0.543$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.870$ ($p = 0.384$)
GM	44 (50.6)	1 (1.1)	7 (8.0)	35 (40.2)	87	

%)であり、減少率は45例(51.7%)となり、陰性化率、減少率、不変率のいずれに関しても両群間で有意差は認められない。

これを感染状況別にみると、表19のように単独感染例においてはAMK投与群、GM投与群ともに減少例は認められず、陰性化率はAMK投与群62.0%、GM投与群54.9%で有意差は認められない。混合感染例ではAMK投与群、GM投与群ともに、陰性化率31.3%、減少率37.5%で、単独感染例に比し著しく低いが、両群間の比較では全く差はみられない。

またカテーテル留置の有無により層別して検討すると、表20のようにカテーテル留置症例においてはAMK投与群、GM投与群ともに減少例はなく、陰性化率はAMK投与群が40.0%、GM投与群が44.1%と差はな

く、またカテーテル非留置症例ではAMK投与群の陰性化率64.9%、減少率66.7%、GM投与群の陰性化率54.7%、減少率56.6%で、ともに有意差を認めなかった。

膿尿の程度により層別して細菌尿に対する効果をみると、表21のように膿尿+の場合の陰性化率はAMK投与群の80.0%に対し、GM投与群では56.9%、膿尿+の場合の陰性化率はAMK投与群66.7%に対しGM投与群では53.1%と、いずれもAMK投与群の陰性化率が高いが有意差はない。膿尿+の場合の陰性化率はAMK投与群39.5%に対し、GM投与群では43.8%と、逆にGM投与群が高くなっているが、これも有意の差はなかった。

iv. 細菌学的効果

混合感染例を含めて分離菌株毎に判定した細菌学的効果を、尿中細菌の消失率として表22に示した。まずグラム陽性球菌については株数が少ないため一括して検討すると、両群ともに7株中6株(85.7%)が消失しており、消失率に関して全く差を認めない。つぎにグラム陰性桿菌については、これを全体としてみた場合、消失率はAMK投与群が70.4%、GM投与群が63.0%であり、若干AMK投与群の消失率が高いが有意差はない。ま

表19 感染状況と細菌尿に対する効果

感染状況	投与薬剤	細菌尿に対する効果(%)				合計	検定結果
		陰性化	減少	菌交代	不変		
単独感染	AMK	44 (62.0)	0	6 (8.5)	21 (29.6)	71	陰性化率 $X^2_0 = 0.464$ ($p = 0.496$) 陰性化+減少率 $X^2_0 = 0.464$ ($p = 0.496$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.961$ ($p = 0.337$)
	GM	39 (54.9)	0	5 (7.0)	27 (38.0)	71	
混合感染	AMK	5 (31.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	8 (50.0)	16	陰性化率 $X^2_0 = 0.146$ ($p = 0.703$) 陰性化+減少率 $X^2_0 = 0.133$ ($p = 0.715$)
	GM	5 (31.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	8 (50.0)	16	

表20 カテーテル留置の有無と細菌尿に対する効果

カテーテル	投与薬剤	細菌尿に対する効果(%)				合計	検定結果
		陰性化	減少	菌交代	不変		
カテーテル留置	AMK	12 (40.0)	0	3 (10.0)	15 (50.0)	30	陰性化率 $X^2_0 = 0.006$ ($p = 0.937$) 陰性化+減少率 $X^2_0 = 0.006$ ($p = 0.937$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 0.546$ ($p = 0.585$)
	GM	15 (44.1)	0	5 (14.7)	14 (41.2)	34	
カテーテル非留置	AMK	37 (64.9)	1 (1.8)	5 (8.8)	14 (24.6)	57	陰性化率 $X^2_0 = 0.803$ ($p = 0.370$) 陰性化+減少率 $X^2_0 = 0.791$ ($p = 0.374$) Wilcoxonの検定 $t_0 = 1.339$ ($p = 0.181$)
	GM	29 (54.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	21 (39.6)	53	

表21 投与前の膿尿の程度と細菌尿に対する効果

膿尿の 程 度	投与 薬剤	細菌尿に対する効果(%)				合 計	検 定 結 果
		陰性化	減 少	菌交代	不 変		
10~29コ/ HPF (+)	AMK	16 (80.0)	0	1 (5.0)	3 (15.0)	20	陰性化率 $X^2_0=1.723$ (p=0.189) 陰性化+減少率 $X^2_0=1.723$ (p=0.189) Wilcoxonの検定 $t_0=1.613$ (p=0.107)
	GM	13 (56.5)	0	2 (8.7)	8 (34.8)	23	
(++)	AMK	16 (66.7)	0	2 (8.3)	6 (25.0)	24	陰性化率 $X^2_0=0.555$ (p=0.456) 陰性化+減少率 $X^2_0=0.555$ (p=0.456) Wilcoxonの検定 $t_0=0.955$ (p=0.340)
	GM	17 (53.1)	0	4 (12.5)	11 (34.4)	32	
(+++)	AMK	17 (39.5)	1 (2.3)	5 (11.6)	20 (46.5)	43	陰性化率 $X^2_0=0.017$ (p=0.897) 陰性化+減少率 $X^2_0=0.039$ (p=0.843) Wilcoxonの検定 $t_0=0.030$ (p=0.976)
	GM	14 (43.8)	1 (3.1)	1 (3.1)	16 (50.0)	32	

表22 細菌学的効果

菌 種	投与 薬剤	消失 株数	継続 株数	合計	消失率 (%)	検定結果 (消失率)
GPC	S. aureus	AMK 1	0	1	100.0	—
		GM 3	0	3	100.0	
	S. epidermidis	AMK 3	0	3	100.0	—
		GM 2	0	2	100.0	
	S. faecalis	AMK 2	1	3	66.7	$p_0=0.700$
		GM 1	1	2	50.0	
小 計	AMK	6	1	7	85.7	$p_0=0.769$
	GM	6	1	7	85.7	
GNB	Pseudomonas	AMK 18	19	37	48.6	$X^2_0=0.054$ (p=0.816)
		GM 16	21	37	43.2	
	Proteus spp.	AMK 8	2	10	80.0	$p_0=0.311$
		GM 12	7	19	63.2	
	E. coli	AMK 13	0	13	100.0	$p_0=0.199$
		GM 9	2	11	81.8	
	Klebsiella	AMK 12	1	13	92.3	$p_0=0.741$
		GM 13	1	14	92.9	
	Enterobacter spp.	AMK 3	0	3	100.0	$p_0=0.667$
		GM 5	1	6	83.3	
	Serratia	AMK 6	5	11	54.5	$p_0=0.373$
		GM 2	4	6	33.3	
	Citrobacter	AMK 6	1	7	85.7	$p_0=0.618$
		GM 3	1	4	75.0	
	その他のGNB	AMK 3	1	4	75.0	$p_0=0.571$
		GM 3	0	3	100.0	
	小 計	AMK 69	29	98	70.4	$X^2_0=0.912$ (p=0.340)
		GM 63	37	100	63.0	
Candida	AMK	0	0	0	—	—
	GM	2	0	2	100.0	
総 計	AMK	75	30	105	71.4	$X^2_0=0.708$ (p=0.400)
	GM	71	38	109	65.1	

た菌種別に消失率を検討しても、多くの菌種でAMK投与群の消失率が高い傾向にあるが、いずれも有意差は

表23 投与後出現細菌

菌 種		AMK 投与群	GM投与群
GPC	S. epidermidis	2	1
	S. faecalis	3	1
	その他のGPC	3	0
	小 計	8	2
GNB	Pseudomonas	2	1
	Proteus spp.	0	5
	E. coli	0	1
	Klebsiella	2	0
	Enterobacter spp.	2	3
	Serratia	2	0
	Citrobacter	1	1
	その他のGNB	1	1
小 計	10	12	
その他	Candida	3	0
	Yeast like org.	1	1
	小 計	4	1
分 離 株 数		22	15

認められなかった。

投与後出現細菌は表23に示すようにAMK投与群に22株、GM投与群に15株認められたが、その出現頻度、菌種の分布に関して両群間に大差は認められていない。

v. 自覚症状に対する効果

基礎疾患に由来する症状を除き、尿路の感染に由来する自覚症状についてのみ検討を行なった。その結果は表

表24 自覚症状に対する効果

自覚症状の種類	投与薬剤	自覚症状に対する効果		合計	消失率(%)	検定結果
		消失	存続			
頻尿	AMK	8	16	24	33.3	$X_0^2=0.089$ ($p=0.766$)
	GM	9	18	27	33.3	
排尿痛	AMK	20	5	25	80.0	$X_0^2=2.416$ ($p=0.120$)
	GM	12	10	22	54.5	
残尿感	AMK	1	2	3	33.3	$p_0=0.500$
	GM	3	2	5	60.0	
腰痛	AMK	1	2	3	33.3	$p_0=0.371$
	GM	3	1	4	75.0	
発熱	AMK	0	0	0	—	—
	GM	1	0	1	100.0	
自覚症状検討症例	AMK	15	20	35	42.9	$X_0^2=0.185$ ($p=0.667$)
	GM	13	24	37	35.1	

24に示すように AMK 投与群では自覚症状発現症例35例中消失例は15例（42.9%），GM 投与群では37例中消失13例（35.1%）であり，また発現件数に対する消失件数は，AMK 投与群では55件中消失30件（54.5%），GM 投与群では59件中28件（47.5%）で，ともに両群間で有意差を認めない．また各症状の消失状況についても同様に，いずれの症状の消失率に関しても有意差は認められなかった．

vi. UTI 基準による判定

最近発表された UTI 研究会による慢性複雑性尿路感

染症に対する薬効評価基準⁵⁾にしたがつて，総合臨床効果を判定すると，表25のようにいずれの疾患病態分類においても，著効率，有効率ともに両群間で有意差は認められなかった．また今回，我々が採用した判定基準による成績と比較しても，我々の判定基準が膿尿の判定に関しては UTI 基準と全く同一であり，細菌尿における減少と菌交代の判定が若干異なるのみであるためもあつて，著効率，有効率ともに全く同等であつた．

5. 有用性

臨床効果の検討を行なつた AMK 投与群，GM 投与群各87例についての，治療担当医による有用性判定の結果を図9に示した．AMK 投与群では最小値0，中央値

表25 UTI 判定

疾患・病態分類		AMK投与群					GM投与群				
		症例数	著効(%)	有効	無効	著効＋有効(%)	症例数	著効(%)	有効	無効	著効＋有効(%)
単独感染	カテーテル留置症例	24	0 (0)	11	13	11 (45.8)	24	4 (16.7)	8	12	12 (50.0)
	前立腺術後感染症例	7	1 (14.3)	3	3	4 (57.1)	16	1 (6.3)	4	11	5 (31.3)
	上部尿路感染症例	15	5 (33.3)	7	3	12 (80.0)	15	5 (33.3)	7	3	12 (80.0)
	下部尿路感染症例	25	9 (36.0)	8	8	17 (68.0)	16	2 (12.5)	9	5	11 (68.8)
	小計	71	15 (21.1)	29	27	44 (62.0)	71	12 (16.9)	28	31	40 (56.3)
混合感染	カテーテル留置症例	6	0 (0)	1	5	1 (16.7)	10	1 (10.0)	3	6	4 (40.0)
	カテーテル非留置症例	10	1 (10.0)	5	4	6 (60.0)	6	0 (0)	3	3	3 (50.0)
	小計	16	1 (6.3)	6	9	7 (43.8)	16	1 (6.3)	6	9	7 (43.8)
総計		87	16 (18.4)	35	36	5 (58.6)	87	13 (14.9)	34	40	47 (54.0)

79, 最大値100で, 平均値は73.5±25.3であり, GM 投与群では最小値28, 中央値68, 最大値100で, 平均値は70.9±22.1となり, AMK 投与群は中央値, 平均値ともに若干高いが, その分布に関して両群間に有意差はみられない. また AMK 投与群では80点以上の 高得点症例が43例 (49.4%) と GM 投与群の36例 (41.4%) に比し多い一方, 19点以下の 低得点症例も3例 (3.4%) 認められ, このため両群の累積百分率曲線が50点付近で交叉している点特徴的と考えられる. なお AMK 投与群において0～9点の2例は, いずれも臨床効果が無効で, しかも BUN, S-Cr が上昇した症例であつた.

このほか感染状況, カテーテル留置の有無, 基礎疾患, 感染部位, 膿尿の程度により層別して, 両群の有用性を比較検討したが, いずれも有意差は認められなかつた.

6. 副作用

i. 自覚的副作用

自覚的な副作用については, 除外, 脱落例も含めて可能なかぎり検討することとしたが, 結局 AMK 投与群, GM 投与群ともに全投与症例, 各106例について検討することができた. このうち副作用は表26に示すよ

うに AMK 投与群に2例 (1.9%), GM 投与群に3例 (2.8%) 認められたが, 発現率に関して両群間に有意差は認められなかつた. 副作用の内訳は, AMK 投与群の1例は第5病日より乏尿と悪心を呈した症例で, 腎不全を惹起したための症状と考えられるが, 投与終了後に消失している. 他の1例は第2病日より軽度の痒痒感を訴え, 患者の希望により第3病日に投与を中止した症例であるが, 投与中止後痒痒感は消失している. GM 投与群では第2～第4病日に頭重感を訴えた1例があり, この症例は投与を継続したが, 第5病日には自然に消失している. また注射部痛を訴えた症例は, 投与期間中, 注射後に一過性, 軽度の疼痛を訴えたものであり, 他の1例は第2病日に耳鳴を訴えたため投薬を中止しているが, 中止後耳鳴は自然に消失している.

ii. 臨床検査値の異常

臨床検査値については各研究機関の正常値を参考とし, 正常値から異常値に移行したもの, および異常値の程度がさらに増強したものを表27に示したが, いずれの項目についても両群間で有意差は認められなかつた. このうち薬剤の影響によると考えられたものは, 表28に示すように血液所見に関しては両群ともに異常値の発現症

表26 副作用発現症例

投与薬剤	検討症例数	年齢性別	副作用の種類	発現日	投与日数	経過処置	発現率	検定結果
AMK	106	72歳 男	乏尿・悪心	5日目	5日	投与後5日目に消失	2/106 1.9%	p ₀ = 0.500
		80歳 男	かゆみ	2日目	2日	一過性で中止により消失		
GM	106	48歳 女	頭重感 (ボーッとする)	2日目	5日	一過性で投与5日目に消失	3/106 2.8%	
		71歳 男	注射痛	1日目	5日			
		75歳 男	耳 鳴	2日目	2日	中止後一週間目に正常化		

表27 臨床検査値の異常

検査項目	AMK投与群		GM投与群		検定結果
	検討症例数	異常値 発現症例数	検討症例数	異常値 発現症例数	
GOT	104	10	105	13	$X^2_0 = 0.175$ (p = 0.676)
GPT	104	8	105	9	$X^2_0 = 0.000$ (p = 0.984)
Al-P	101	7	101	7	$X^2_0 = 0.077$ (p = 0.782)
BUN	104	8	105	11	$X^2_0 = 0.211$ (p = 0.646)
S-Cr	103	6	105	4	$X^2_0 = 0.126$ (p = 0.722)

例は認められず、腎・肝機能に関しては、AMK 投与群では BUN が25から72に、S-Cr が2.7から6.5に上昇した1例と、BUN が22から50に、S-Cr が0.9から5.5に上昇した1例の計2例であり、GM 投与群では GOT が25→146、GPT が12→126の1例、GOT 30.9→50.5、GPT 20.0→36.7の1例、GOT 55→44→150、GPT 36→28→221、Al-P 4.0→5.5→11.0、BUN 15→20→52、S-Cr 1.6→1.5→2.4の1例、GOT 31.8→41.5の1例、BUN 16.0→26.7、S-Cr 1.5→2.0の1例の計5例であつたが、異常値発現頻度に関して両群間に差は認められていない。また投薬前後における臨床検査値の平均値（Al-P については KA 単位のもののみ）を表29に示したが、

表28 薬剤の影響と判断された臨床検査の異常値発現頻度

検査項目	AMK投与群		GM投与群		検定結果
	検討症例数	異常値発現症例数	検討症例数	異常値発現症例数	
RBC	105	0	105	0	—
Hb	87	0	86	0	—
WBC	105	0	104	0	—
GOT	104	0	105	4	p ₀ = 0.062
GPT	104	0	105	3	p ₀ = 0.125
Al-P	101	0	101	1	p ₀ = 0.500
BUN	104	2	105	2	p ₀ = 0.686
S-Cr	103	2	105	2	p ₀ = 0.682

表29 臨床検査値の変動（Mean ± S.D.）

検査項目		AMK投与群			GM投与群		
		例数	投与前	投与後	例数	投与前	投与後
血液	RBC	105	408.4 ± 50.6	402.3 ± 48.2	105	393.1 ± 62.4	386.1 ± 64.3
	Hb	87	12.6 ± 1.7	12.4 ± 1.6	86	11.9 ± 2.1	11.7 ± 2.3
	WBC	105	82.4 ± 35.3	71.0 ± 28.5	104	77.6 ± 30.8	70.7 ± 25.7
肝機能	GOT	104	26.0 ± 19.1	24.1 ± 15.1	105	25.4 ± 18.1	26.5 ± 18.5
	GPT	104	20.5 ± 21.0	21.3 ± 27.5	105	18.5 ± 17.4	18.5 ± 15.5
	Al-P (KA)	63	8.0 ± 4.6	7.7 ± 4.0	65	7.8 ± 3.5	7.6 ± 3.0
腎機能	BUN	104	16.2 ± 6.3	16.1 ± 8.1	105	14.9 ± 4.9	15.0 ± 5.7
	S-Cr	102	1.08 ± 0.44	1.15 ± 0.78	104	1.07 ± 0.31	1.05 ± 0.35

両群とも白血球数が投与後に減少する傾向を見せているが、これは治療効果によるものと考えられ、これ以外には投薬前後の検査値に大差は認められていない。

考 按

1. 臨床効果について
今回の我々の成績では、AMK 1日400mg、5日間の投与により58.6%の有効率を得ているが、この成績は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とした成績としては、非常にすぐれた成績と考えられよう。このことは、対照薬剤として用いた GM が、現在、複雑性尿路感染症に対する治療薬としては、最も確実な効果をあげ得る薬剤と考えられており、その有効率が54.0%で、AMK 投与群と全く有意差を認めなかつたことから明らかであろう。
最近複雑性尿路感染症を対象として行なわれたアミノ配糖体抗生物質の二重盲検法による検討成績としては、DKB と GM の比較検討⁶⁾における DKB 1日100mg の有効率43.4%、GM 1日80mg の有効率49.4%、TOB

と GM の比較検討⁷⁾における TOB 1日120mg の有効率53.5%、GM 1日120mg の有効率55.8%などが挙げられるが、これを今回の AMK の有効率と比較した場合、background の相違、効果判定法の相違などもあり一概には言えないが、AMK はこれらと同等あるいはそれ以上の成績をあげているように思われる。
層別集計においても、いずれも対照薬剤との間に有意差は認められず、このことから本剤は GM 同様、複雑性尿路感染症のいかなる疾患、病態においても十分な治療効果をあげ得る薬剤と考えられる。とくにカテーテル非留置症例よりは若干低いとは言うものの、カテーテル留置症例においても40.0%の有効率を示したこと、同様に単独感染例より低くはあるが、混合感染例においても43.8%の有効率を示したこと、また前立腺術後尿路感染症に対して66.7%の有効率を示したことなどは、一般に治療効果の低いこれらの病態を治療する際の有力な薬剤になり得ることを示唆するものであり、ペニシリン、セファロsporin系薬剤にはみられぬ特徴と考えられる。

なおカテーテル留置症例において、AMK 投与群に著効例が1例も認められなかったが、カテーテル留置症例の細菌尿陰性化率においては GM 投与群と全く差がなく、膿尿に対する効果において、膿尿正常化例が1例も認められなかったことから、著効例の認められなかった理由は、カテーテル留置症例における細菌陰性化例に膿尿の正常化がみられなかったことにあると考えられた。一般に膿尿の正常化率が低い原因としては、投薬前の膿尿の程度が強いことが考えられるので、カテーテル留置症例中細菌尿が陰性化した症例における膿尿の程度を検討したが、AMK 投与群の12例では、+3例、++3例、+++6例であり、GM 投与群の15例では、+5例、++5例、+++5例で、その分布に差は認められず、また GM 投与群では+++でも5例中2例に膿尿の正常化が認められていることから、何故 AMK 投与群の細菌陰性化例において膿尿の正常化が認められなかったかは不明である。

細菌学的効果についてみると、菌種別の消失率は GM との間に有意差はないが、ほとんどすべての菌種において GM より若干高い傾向を示しており、このことから本剤は複雑性尿路感染症の治療において、原因菌の種類に関係なく広く用い得るものと考えられる。また本剤は抗菌力の面から、GM 耐性菌に対しても抗菌力を示すことが特徴とされているが、GM 耐性菌（原液接種時の $MIC \geq 25 \mu g/ml$ ）に用いた場合、GM 投与例では有効率14.3%であるのに、AMK 投与例では55.6%の有効率をあげており、症例が少ないため推計学的に有意差とはならないが、その有効率は明らかに高いことから、抗菌力における本剤の特徴が臨床的にもよく反映されたものとして興味深い。

2. 副作用について

今回の成績では自覚的副作用の発現頻度は1.9%であり、また薬剤の影響と考えられる臨床検査値の異常を示した症例の頻度も1.9%であったが、これは従来報告された他のアミノ配糖体系抗生物質の副作用発現頻度に比し、むしろ低い傾向にあるように思われる。

しかし、本剤投与により BUN、S-Cr が上昇した症例が2例あり、1例は72歳で、水腎症があり、投薬前の PSP が28%（120分）と低下しており、また他の1例は51歳で、やはり投薬前の PSP が51%（120分値）と若干低下している症例であることから、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に、高齢者または腎機能障害例に本剤を使用する際には十分な注意が必要と思われる。

結 論

尿路感染症に対する AMK の治療効果と副作用を客観的に評価する目的で、複雑性尿路感染症を対象に、GM を対照薬剤として二重盲検法による比較検討を行なった結果、次のような結論を得た。

1. 総投与症例212例中、除外24例、脱落14例を除く174例が完全に治験条件を満たす症例であり、この174例について背景因子の検討、臨床効果の判定、有用性の検討が行なわれたが、その内訳は AMK 投与群、GM 投与群ともに各87例であった。

2. 各種の背景因子の検討では、いずれも両群間に有意差はみられず、両群はほぼ対等な集団であり、充分比較検討が可能と考えられた。

3. 投与量は AMK が1日400mg、GM が1日80mg とし、これを2回に分けて筋注し、5日間連続投与を行なった後に臨床効果の判定を行なった。

総合臨床効果では、有効率は AMK 投与群が58.6%、GM 投与群が54.0%であり、両群間に有意差は認められなかった。また膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、細菌学的効果、自覚症状に対する効果のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

4. 層別集計においてもやはり両群間に有意差は認められなかったが、カテーテル留置症例、混合感染症例、前立腺術後尿路感染症などの一般に難治の尿路感染症に対してはかなり有効率の高い点が注目された。

また GM 耐性菌による尿路感染症に対して、GM より高い有効率を示す点は本剤の特徴と考えられた。

5. 副作用の検討は両群各106例について行なわれたが、本剤による自覚的副作用および臨床検査異常値の発現頻度は、ともに1.9%であり、GM 投与群との間に有意差を認めなかった。しかし、高齢者または腎機能低下例に本剤を用いる際には、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に、腎障害に関して充分注意をはらう必要があるものと考えられた。

6. 治療担当医の判定した有用性に関しても、両群間に有意差は認められなかった。

7. 以上の結果から、AMK は複雑性尿路感染症のいかなる疾患、病態、原因菌に対しても広く用いられる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Kawaguchi, H., Naito, T., Nakagawa, S. and Fujisawa, K.: J. Antibiotics, 25, 695, 1972.
- 2) 大久保 滉, 岡本 緩子, 右馬 文彦, 上田 良弘, 上

- 田敏彦, 鎌井順広: *J.J. Antibiotics*, 28, 283, 1975.
- 3) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 田島たよ子, 鈴木 健, 岸本勝次: *J.J. Antibiotics*, 28, 288, 1975.
- 4) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 和田十次, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸: *J.J. Antibiotics*, 27, 366, 1974.
- 5) 河田幸道: 第25回日本化学療法学会総会(演), 岐阜, 1977.
- 6) 市川篤二, 辻 一郎, 熊本悦明, 穴戸仙太郎, 百瀬剛一, 川井 博, 大越正秋, 中野 巖, 高井修道, 西浦常雄, 新島端夫, 黒川一男, 佐久間昭: *日泌尿会誌*, 64, 1053, 1973.
- 7) 石神襄次, 西浦常雄, 黒川一男, 新島端夫, 百瀬俊郎, 江藤耕作, 岡元健一郎, 鈴木祥一郎: *泌尿紀要*, 21, 781, 1975.
- (1977年9月21日受付, 特別掲載)
-