

新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin

の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用と細菌学的評価

五島瑛智子・吉田 勇・小川正俊・辻 明良・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

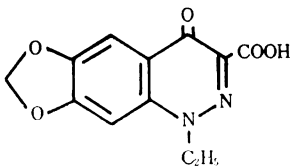
新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin (CINX) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Piromidic acid (PA) と比較検討し次の結果を得た。

1. CINX は NA, PPA, PA に比較して、グラム陽性菌では抗菌力が弱く、グラム陰性菌では、NA, PPA と同等で PA より優れていた。
2. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P.morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する抗菌力は、NA, PPA と同等であり、PA より強いが、*P. aeruginosa* に対しては NA, PPA より弱い。
3. CINX の MIC 測定には、各種培地のうち普通寒天培地が一番高感受性であり、次が感受性測定用培地、ハートインフュージョン培地の順であった。
4. MIC 測定時の培地 pH の影響は、CINX と NA, PA は、酸性側で抗菌力が強くなるのに比べ、PPA は逆にアルカリ性側で優れていた。
5. 接種菌量の MIC 測定に及ぼす影響では、CINX, NA, PPA, PA 共に、*E. coli*, *P. vulgaris* 両菌種共に、 $10^7 \sim 10^8$ cells/ml 以上で急激に MIC 値が大きくなり抗菌力が低下した。
6. *E. coli* に対する殺菌作用は、CINX は MIC 濃度で殺菌的に作用した。
7. *E. coli* を感染菌としたマウスの感染防禦実験においては、菌株により差があるが、CINX は NA, PPA と同等であり、PA より優れていた。
8. マウス経口投与時の血中濃度の測定成績は、NA, PPA に比較して、CINX はピークが高く、NA の 2~3 倍、PPA の 4 倍以上の血中濃度を示した。

緒 言

Cinoxacin は、米国 Eli Lilly 社で開発された経口キノロンカルボン酸系合成抗菌剤で、化学名は、1-ethyl-1, 4-dihydro-4-oxo [1, 3] dioxolo-[4, 5-g] cinnoline-3-carboxylic acid で、分子式および分子量は、 $C_{12}H_{10}N_2O_5$, 262.22 である。

構造式は次のようである。



本剤はグラム陰性桿菌に対して抗菌力が強く、特に *E. coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などに抗菌力が強く¹⁻⁷⁾、

マウス実験感染においては、その MIC 値に比較して他剤より治療効果が良いとされている^{8, 9)}。

本報告は CINX の抗菌作用を、Nalidixic acid, Pipemidic acid, Piromidic acid と比較し、特に *in vivo* 抗菌作用が強いという本剤の特徴について検討した成績である。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および、臨床材料より分離された各菌種の多数株を用いた。

2. 薬 剤

Cinoxacin (CINX) Eli Lilly—塩野義製薬

Nalidixic acid (NA) 第一製薬

Pipemidic acid (PPA) 大日本製薬

Piromidic acid (PA) 大日本製薬

3. 薬剤感受性測定法

日本化学療法学会 MIC 測定標準法^{10,11)}に準じて行ない、測定用培地には普通寒天培地(栄研)を使用した。

4. 培地の薬剤感受性に及ぼす影響

接種用増菌培地：普通ブイオン(NB, 栄研), トリプトソイブイオン(TSB, 栄研), トリプトソイブイオン(TSB, 日水)を用い、それぞれ1夜培養菌液と100倍希釈液を使用した。

測定用培地：普通寒天培地(NA, 栄研), 感受性測定用培地(STA, 栄研), ハートインフュージョン寒天培地(HIA, 日水)により、MICを測定した。

使用菌株は、臨床分離の *E. coli*, *P. vulgaris* それぞれ10株ずつを使用した。

5. 培地の pH の MIC に及ぼす影響

普通寒天培地の pH を 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0 とし、*E. coli* 10株, *P. vulgaris* 10株の薬剤感受性を測定した。

6. 接種菌量の MIC に及ぼす影響

測定用培地には普通寒天培地を使用し、前培養菌液、およびその希釈菌液を 10^4 cells/ml まで作成し、それぞれを接種し、MICを比較した。

7. 殺菌作用

E. coli C-11株, *E. coli* HI-54株を使用し、両菌株の普通ブイオン培養菌液をハートインフュージョンブイオンで1,000倍に希釈し、1時間振盪培養後、薬剤を添加した。薬剤濃度は、ブイオン希釈法における 10^8 cells/ml 菌液接種における MIC の 1/2, 1, 2倍をそれ

ぞれ作用させ、経時的に培養液を採取し、生菌数を測定した。

8. マウス実験感染における感染防禦効果

マウスは ICR 系 CD-1 マウス, 雄, 体重 19 ± 1 g を用い、*E. coli* C-11株, *E. coli* HI-54株, *E. coli* 94株を感染菌とし、腹腔内に感染させ、1時間後、CINX, NA, PPA, PA の経口投与を行なった。

マウスの生死により効果を判定し、感染後5日目の生存率から、VAN DER WAERDEN method により ED₅₀ を算出した。

9. マウス血清中濃度測定法

ICR 系 CD-1 マウス, 雄, 体重 19 ± 1 g を用い、CINX, NA, PPA を 50 mg/kg, 25 mg/kg を経口投与した後、5, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間後に採血し、それぞれの血清中濃度を薄層 disk 法により測定した。検量線は、正常マウスの血清で薬剤を希釈し、上記と同様の方法にて作製し、使用した。

実験成績

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌, グラム陰性菌に対する CINX の抗菌力を NA, PPA, PA と比較した成績を, Table 1, 2 に示した。

CINX はグラム陽性菌に対する抗菌力は弱い。グラム陰性菌においては、NA, PPA と同等であり、PA より抗菌力が強い。

2. 臨床分離株の感受性分布

Table 1 Antibacterial spectrum (Gram positive)

MIC	(10 ⁸ cells/ml)			
	CINX	NA	PPA	PA
<i>S. aureus</i> 209 P	100	>100	50	50
<i>S. aureus</i> ATCC-25923	>100	>100	>100	100
<i>S. aureus</i> NEUMANN	>100	>100	>100	50
<i>S. aureus</i> SMITH	>100	>100	50	>100
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	100	>100	100	50
<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	100	50	100	50
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	50	0.78	12.5	25
<i>B. anthracis</i>	50	3.12	12.5	12.5
<i>M. luteus</i> ATCC-9341	>100	>100	100	100

(μ g/ml)

MIC	(10 ⁸ cells/ml)			
	CINX	NA	PPA	PA
<i>S. aureus</i> 209 P	50	6.25	12.5	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC-25923	100	25	50	1.56
<i>S. aureus</i> NEUMANN	100	12.5	50	1.56
<i>S. aureus</i> SMITH	50	12.5	12.5	1.56
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	100	25	25	3.12
<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	12.5	6.25	12.5	3.12
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	3.12	0.78	3.12	<0.19
<i>B. anthracis</i>	3.12	3.12	6.25	0.78
<i>M. luteus</i> ATCC-9341	>100	>100	50	25

(μ g/ml)

Table 2 Antibacterial spectrum (Gram negative)

MIC	(10 ⁸ cells/ml)				MIC	(10 ⁸ cells/ml)			
	CINX	NA	PPA	PA		CINX	NA	PPA	PA
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	50	3.12	50	50	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	1.56	3.12	3.12
<i>E. coli</i> NIHJ	25	6.25	12.5	50	<i>E. coli</i> NIHJ	6.25	1.56	3.12	0.78
<i>E. coli</i> ATCC-25922	12.5	3.12	6.25	50	<i>E. coli</i> ATCC-25922	6.25	3.12	3.12	12.5
<i>K. pneumoniae</i> ARAKI	50	50	50	>100	<i>K. pneumoniae</i> ARAKI	12.5	6.25	12.5	100
<i>Shigella</i> 103 R	12.5	3.12	12.5	25	<i>Shigella</i> 103 R	0.78	1.56	1.56	6.25
<i>Shigella</i> MZ 3a	6.25	0.78	6.25	6.25	<i>Shigella</i> MZ 3a	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>Salmonella</i> S-60	50	50	100	100	<i>Salmonella</i> S-60	1.56	3.12	3.12	12.5
<i>Salmonella</i> P. B.	100	100	100	100	<i>Salmonella</i> P. B.	3.12	3.12	6.25	25
<i>S. enteritidis</i> M-11	50	100	100	100	<i>S. enteritidis</i> M-11	1.56	1.56	3.12	6.25
<i>P. mirabilis</i> 1287	50	100	100	100	<i>P. mirabilis</i> 1287	3.12	0.78	3.12	3.12
<i>P. mirabilis</i> ATCC-21100	50	50	100	50	<i>P. mirabilis</i> ATCC-21100	6.25	0.78	3.12	3.12
<i>S. marcescens</i> GN-629	50	50	100	>100	<i>S. marcescens</i> GN-629	25	3.12	6.25	50
<i>S. marcescens</i> 16	50	>100	100	>100	<i>S. marcescens</i> 16	6.25	6.25	12.5	100
<i>P. aeruginosa</i> IFO-3445	>100	>100	>100	>100	<i>P. aeruginosa</i> IFO-3445	>100	>100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC-27853	>100	>100	>100	>100	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-27853	>100	>100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> Tohdai 2	>100	>100	>100	>100	<i>P. aeruginosa</i> Tohdai 2	100	50	12.5	100

(μg/ml)

(μg/ml)

臨床材料から分離された, *E. coli* 47 株, *K. pneumoniae* 66 株, *P. mirabilis* 32 株, *P. vulgaris* 38 株, *P.morganii* 43 株, *P. rettgeri* 41 株, *P. inconstans* 110 株, *E. cloacae* 53 株, *S. marcescens* 47 株, *P. aeruginosa* 48 株の感受性分布を CINX, NA, PPA, PA の 4 薬剤について同時に比較した MIC 分布を Fig. 1~10 に示した。

E. coli では, CINX の抗菌力がもっとも強く, 10⁶ cells/ml 接種における MIC ピークは 1.56 μg/ml で, NA, PPA の 3.13 μg/ml, PA の 12.5 μg/ml より感性側に分布していた。

K. pneumoniae では, 10⁸ cells/ml 接種時の MIC は *E. coli* より大きい, 10⁸ cells/ml の接種で 3.13~6.25 μg/ml に MIC ピークがあり NA, PPA とほぼ同等, PA より感性側に分布した。

P. mirabilis, *P. vulgaris*, *P.morganii* では, CINX は NA, PPA の 2 倍程度 MIC 分布が感性側にあり, *P. rettgeri* では, PPA と同等であるが NA, PA より MIC が小さい。

P. inconstans, *E. cloacae* では, CINX は NA, PPA とほとんど同じ抗菌力であり, PA より約 4 倍程度抗菌力が強い。

S. marcescens では, 4 剤とも同様な抗菌力であり, *P. aeruginosa* においては, CINX の抗菌力は NA, PPA より劣り, ほとんどが 100 μg/ml 以上の MIC を示した。

3. 培地の MIC 測定値に及ぼす影響

E. coli 10 株を用い, 培地による MIC の差を調べた成績を Fig. 11 に示した。

CINX は NB-NA (増菌培地—測定用培地) の組み合わせのときが一番 MIC が小さく, このときの MIC 分布は感性側から, CINX>PPA=NA>PA の順である。

TSB-STA の組み合わせのときは, その順位が変わって, PPA>CINX>NA>PA となる。

TSB-HIA の組み合わせのときは, TSB-STA の組み合わせと同様に PPA>CINX>NA>PA の順となった。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 47 strains

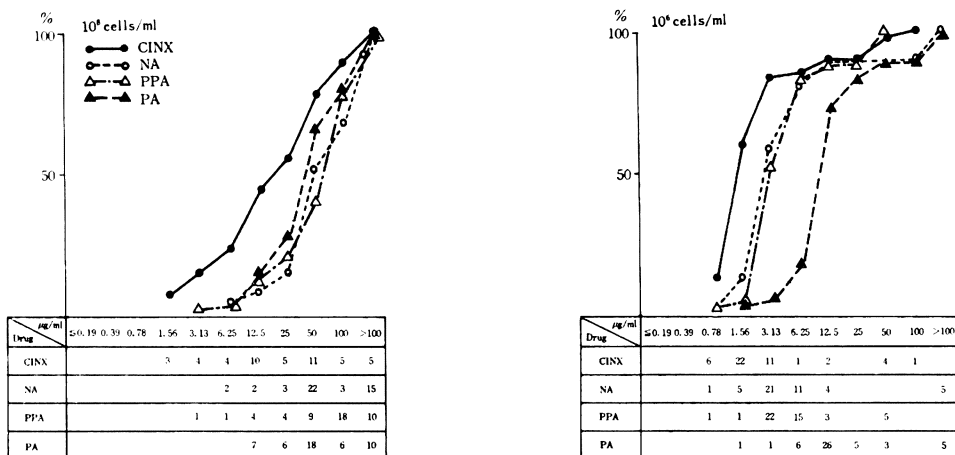


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 66 strains

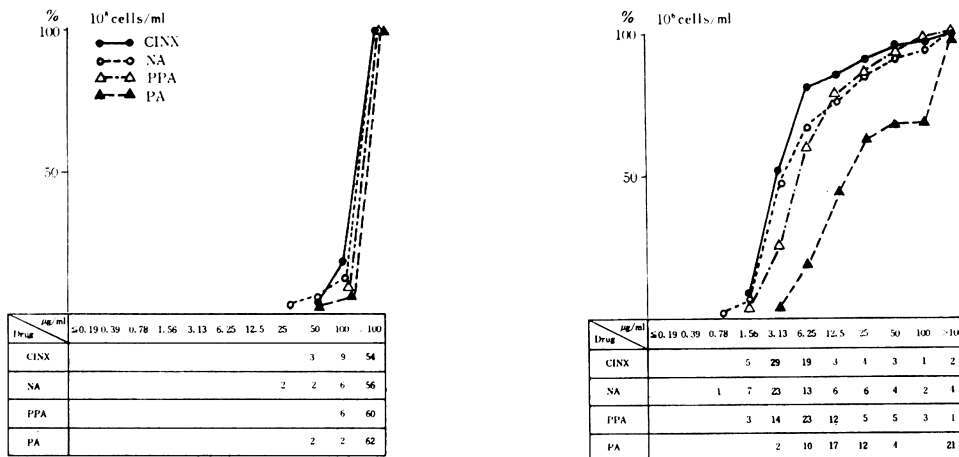


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. mirabilis 32 strains

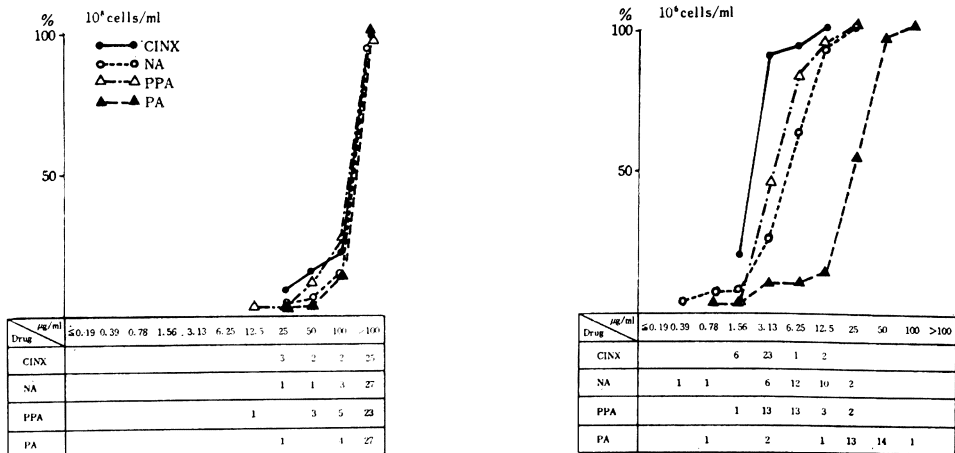


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. inconstans 110 strains

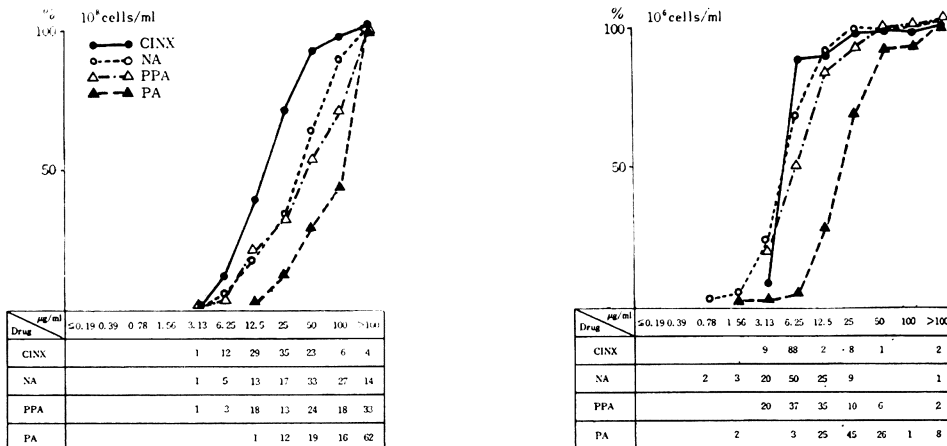


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. cloacae 53 strains

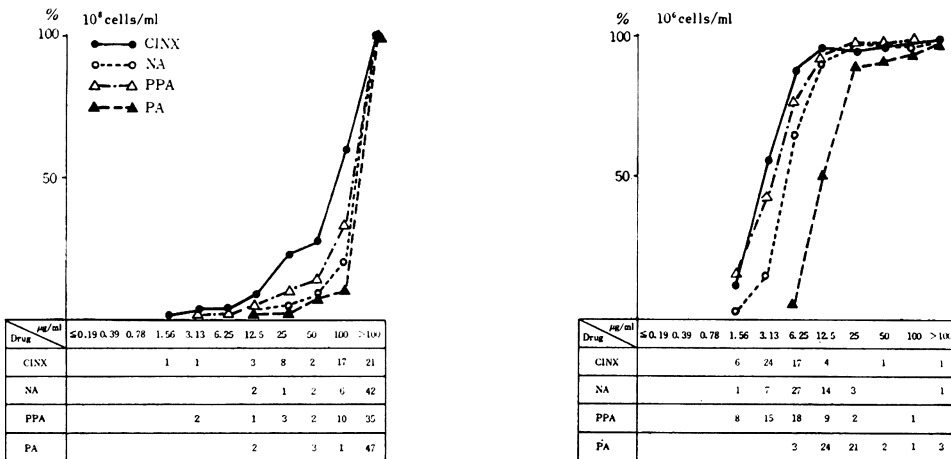


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. marcescens 47 strains

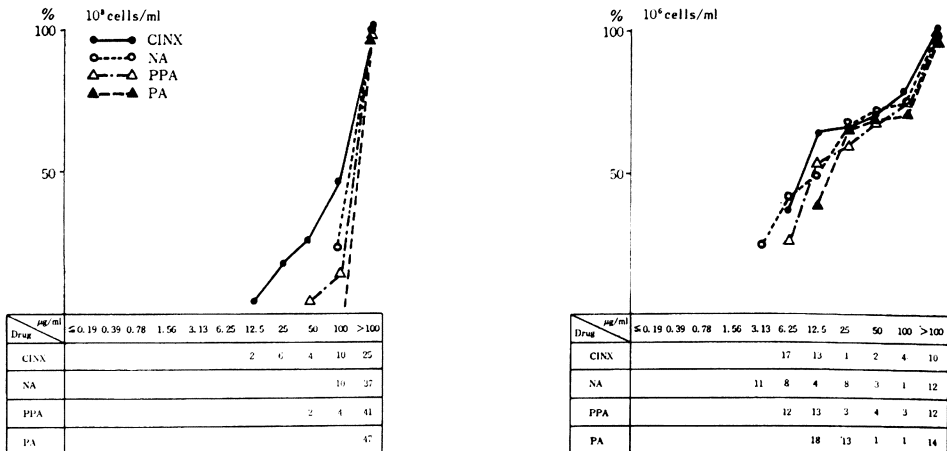


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 48 strains

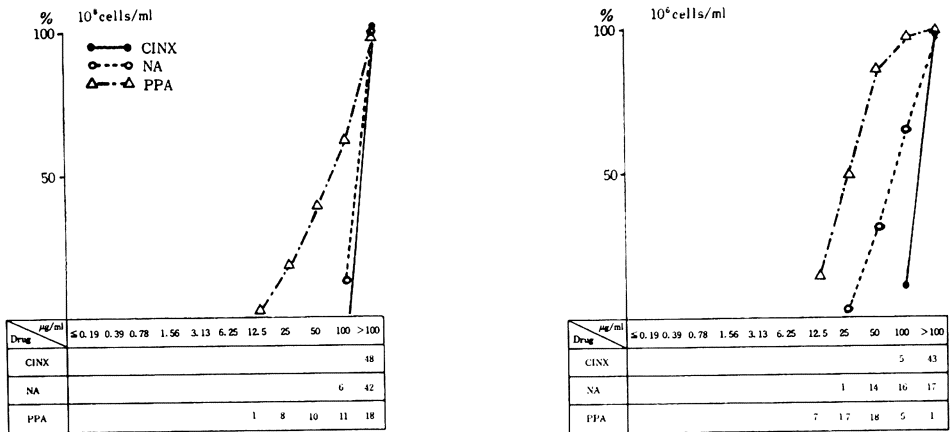


Fig. 11 Effect of media on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA
E. coli 10 strains

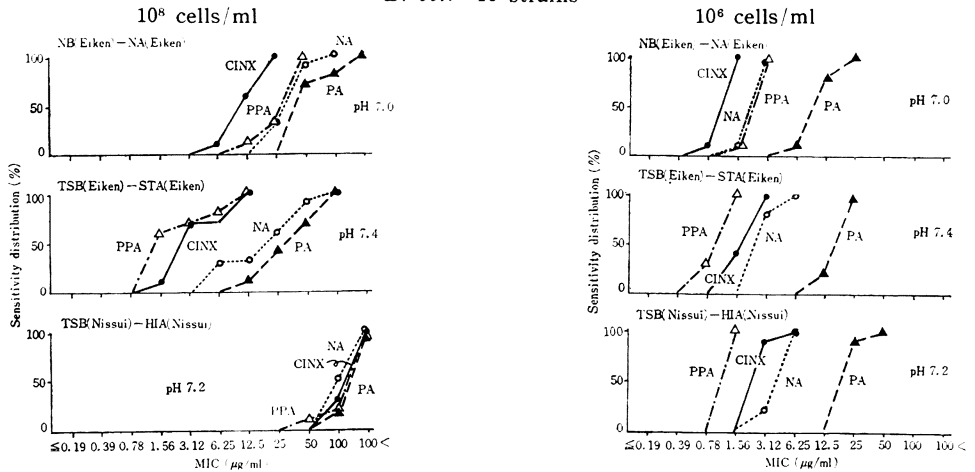


Fig. 12 Effect of media on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA
P. vulgaris 10 strains

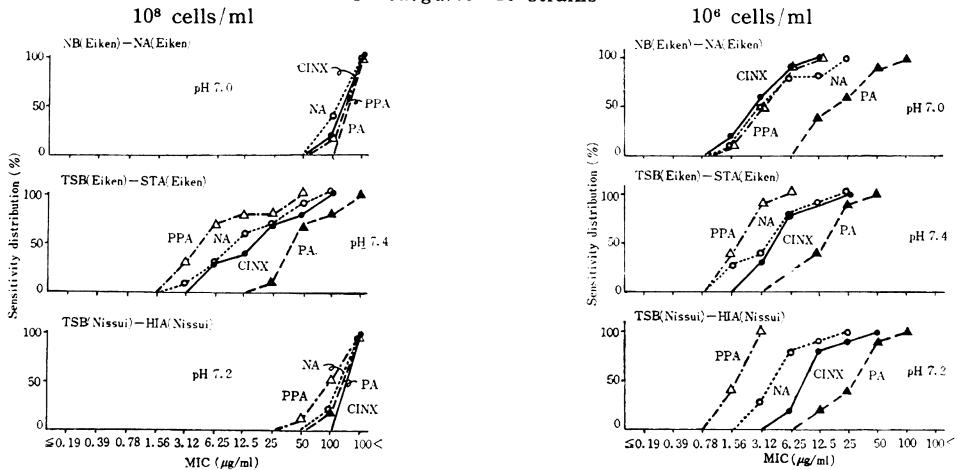
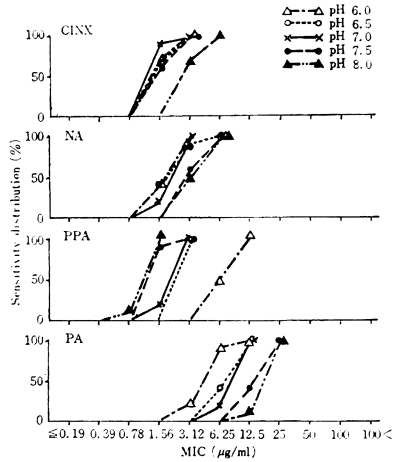


Fig. 13 Effect of medium pH on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA
E. coli 10 strains, 10^6 cells/ml



P. vulgaris 10 株を用い前記の *E. coli* と同様、培地の影響を調べた成績を Fig. 12 に示した。

この場合も、CINX は NB-NA の組み合わせが一番抗菌活性が強く、このときの MIC 分布は、感性側から、CINX=PPA=NA>PA の順であった。

TSB-STA の組み合わせのときは PPA > NA ≧ CINX > PA であり、TSB-HIA の組み合わせのときは、PPA > NA > CINX > PA と順位が変化することが認められた。

4. 培地 pH の MIC 測定値に及ぼす影響

培地 pH の影響を、前記の *E. coli* 10 株、*P. vulgaris* 10 株について調べたものを Fig. 13, 14 に示した。

E. coli の場合、CINX の抗菌力は pH 6.0, 6.5, 7.0, 7.5 の場合は変わらないが、pH 8.0 になると MIC 値は大きくなる。

NA, PA は共に酸性側で抗菌力が強く、逆に PPA はアルカリ性側で抗菌力が強い。

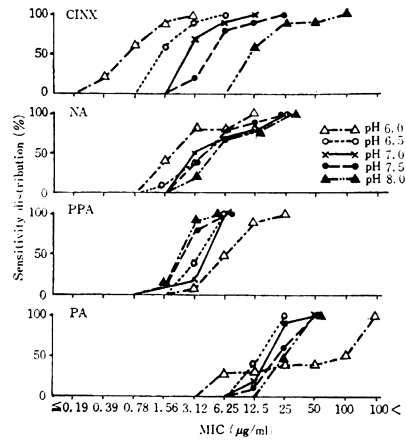
P. vulgaris の場合、CINX の MIC は pH によって大きく変動し、明らかに酸性側で抗菌力が強く、アルカリ性側では弱くなっている。これは NA, PA と同様の傾向であるが、PPA は *E. coli* の場合と同様アルカリ性側で抗菌力が強いことが示されている。

5. 接種菌量の MIC 測定値に及ぼす影響

接種菌量の影響を調べた成績を Fig. 15~20 に示した。

E. coli 4 株の場合、CINX, NA, PPA, PA の 4 剤とも $10^7 \sim 10^8$ cells/ml 接種になると MIC 値は大

Fig. 14 Effect of medium pH on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA
P. vulgaris 10 strains, 10^6 cells/ml



きくなり、抗菌力は弱くなっている。しかし、それ以下の菌量接種ではあまり大きな変化はみられない。

P. vulgaris の場合、4 剤とも 10^7 cells/ml 接種以上になると MIC 値が大きく変動して、耐性値を示し、接種菌量による影響が大きいことがわかった。

6. 殺菌作用

E. coli C-11 株に対する CINX の殺菌作用を他の 3 剤と比較し、Fig. 21 に示した。CINX, NA, PPA の MIC 値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、PA の MIC 値は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であるが、MIC の薬剤濃度を加えて生菌数の変動を調べた結果、4 剤とも殺菌的に作用し、ほぼ同様の結果が得られた。

E. coli HI-54 株に対する殺菌作用を Fig. 22 に示した。CINX は MIC の濃度を作用させて比較すると、他剤に比べ、再増殖開始の時間が早く、この株に対する CINX の抗菌力は、殺菌作用、MIC とともに劣る成績であった。

7. マウス実験感染における感染防禦効果

E. coli C-11 株、*E. coli* HI-54 株、*E. coli* 94 株を感染菌とし、同一条件で CINX, NA, PPA, PA によって治療した成績を Table 3 に示した。

E. coli C-11 株の場合、CINX の治療効果は、PPA には劣るものの NA, PA より優れていた。

E. coli HI-54 株では、CINX は NA, PPA, PA より治療効果が劣り、ED₅₀ はもっとも大きかった。

E. coli 94 株においては、CINX の治療効果は良好で、NA の約 1/10、PPA の約 1/4、PA の約 1/8 の ED₅₀ 値であった。

Fig. 15 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA *E. coli* NIHJ JC-2

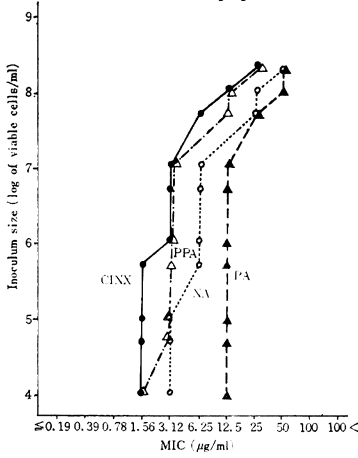


Fig. 16 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA *E. coli* HI-54

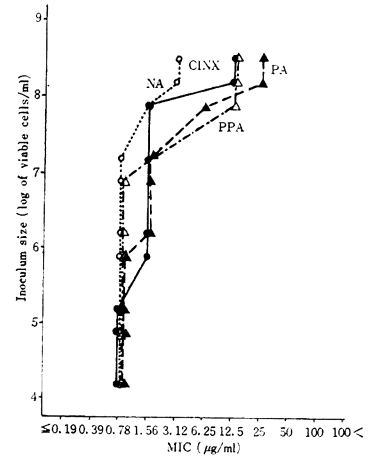


Fig. 17 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA *E. coli* C-11

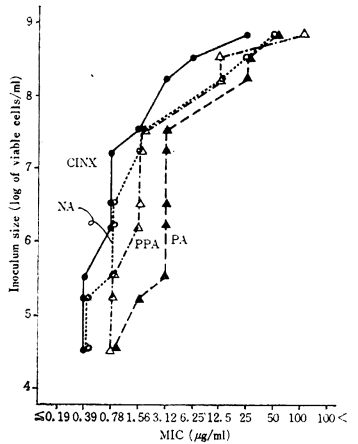


Fig. 18 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA *E. coli* 94

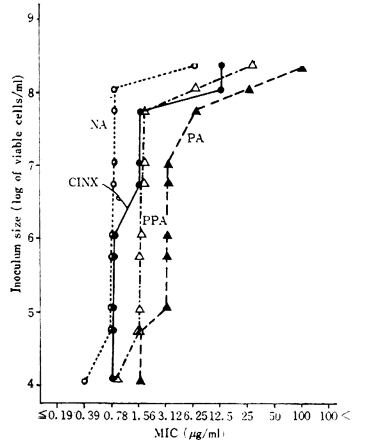


Fig. 19 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA *P. vulgaris* 1

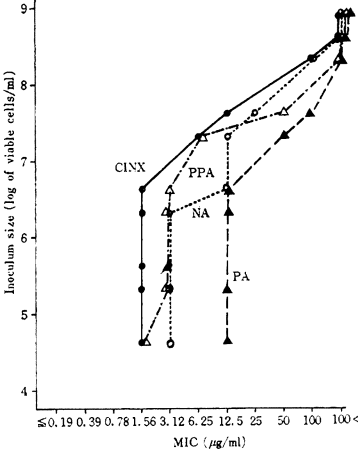


Fig. 20 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CINX, NA, PPA and PA *P. vulgaris* 2

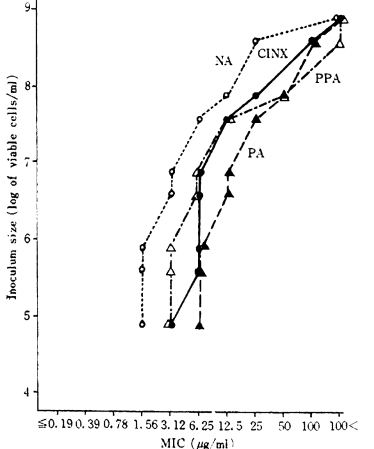


Fig. 21 Bactericidal activity of CINX, NA, PPA and PA against *E. coli* C-11

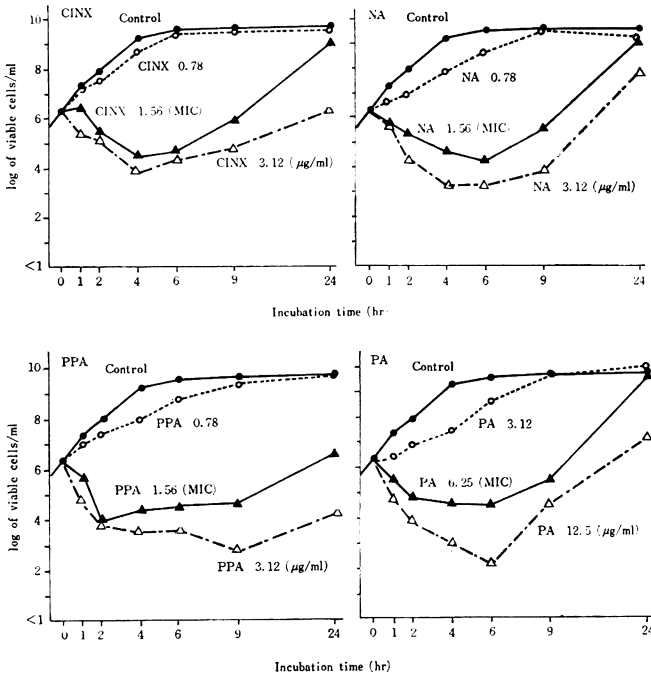


Fig. 22 Bactericidal activity of CINX, NA, PPA and PA against *E. coli* HI-54

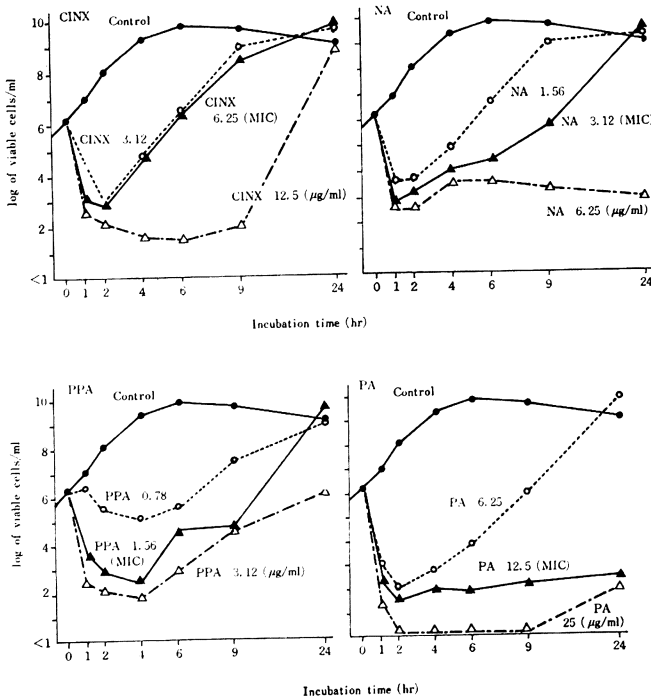
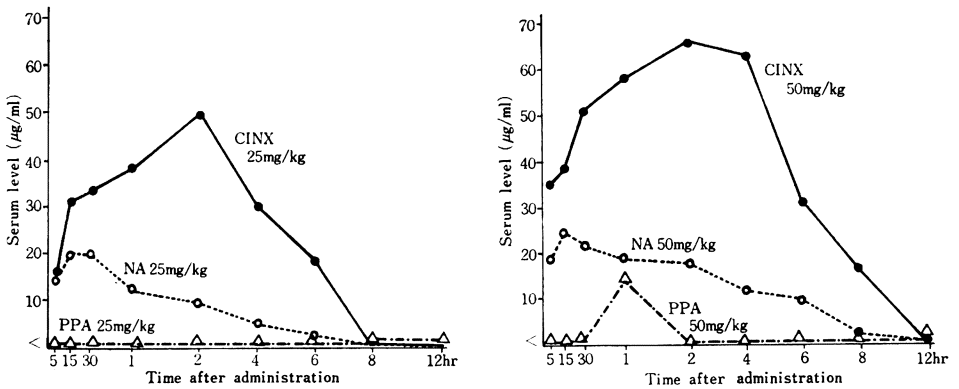


Table 3 Protecting effect of CINX, NA, PPA and PA against *E. coli* infection in mice

Organisms	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
				10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> C-11	CINX	1.95 × 10 ⁵	1.0 × 10 ³	25	0.78	0.3125 (0.268~0.365)
	NA			50	0.78	0.625
	PPA			100	1.56	0.156
	PA			50	3.12	0.992 (0.818~1.203)
<i>E. coli</i> HI-54	CINX	1.8 × 10 ⁸	2 × 10 ⁷	12.5	1.56	1.986 (1.648~2.393)
	NA			3.12	0.78	0.992 (0.797~1.235)
	PPA			12.5	0.78	0.625
	PA			25	1.56	0.787 (0.653~0.948)
<i>E. coli</i> 94	CINX	1.2 × 10 ⁴	3.2 × 10	12.5	0.78	0.0621 (0.0477~0.0808)
	NA			6.25	0.78	0.625
	PPA			25	1.56	0.248 (0.204~0.301)
	PA			100	3.12	0.497 (0.412~0.598)

Mouse : ICR(CD-1), 4 W, ♂ (19 ± 1 g), 6 animals/group Administration : p. o. 1 hr after infection
 Mucin : 5 % Mucin MIC : By the agar dilution method
 Challenge : i. p. ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

Fig. 23 Serum levels of CINX, NA and PPA after oral administration in mice



Time	5	15'	30'	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	8hr.	12hr.	24hr.
CINX 25mg/kg	16.5	31.0	33.9	38.0	50.0	30.0	18.5	<8	<8	<8
NA 25mg/kg	14.0	20.0	19.5	12.0	9.5	4.8	2.6	<2	<2	<2
PPA 25mg/kg	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2

Time	5'	15'	30'	1hr.	2hr.	4hr.	6hr.	8hr.	12hr.	24hr.
CINX 50mg/kg	35.0	38.0	51.0	58.0	66.0	61.0	31.0	16.5	<8	<8
NA 50mg/kg	18.3	24.5	21.5	18.5	17.5	11.7	9.7	2.05	<2	<2
PPA 50mg/kg	<2	<2	<2	14.0	<2	<2	<2	<2	<2	<2

Mouse : ICR(CD-1), 4W, ♂ (19 ± 1g) 9 mice/group

Disk method

Drug	Medium	Test strain
CINX	Nutrient agar (agar 1.2%, Eiken)	<i>E. coli</i> X-161
NA, PPA	Sensitivity test agar (Eiken)	<i>E. coli</i> KP

8. マウス血清中濃度

感染実験に用いた同条件のマウスを用い、CINX, NA, PPA をそれぞれ 50 mg/kg, 25 mg/kg を経口投与し、血清中濃度を調べた Fig. 23 は、3 剤の比較成績である。

CINX は非常に吸収が良く、血清中濃度のピークは 2 時間にあり、50 mg/kg で 66 µg/ml, 25 mg/kg で 50 µg/ml であった。

NA, PPA に比較すると、CINX の血清中濃度のピークは高く、かなりの濃度が長時間持続した。

考 察

本実験によって、CINX の抗菌スペクトラムが、グラム陽性菌に対して抗菌力は弱く、抗グラム陰性桿菌性抗菌剤であり、グラム陰性菌に対する抗菌力は、菌種によって差は認められるが、NA, PPA と同等で、PA より優れていることが確かめられた。今回の実験での新しい知見として、培地 pH が MIC 測定値に大きく影響することが CINX だけでなく、NA, PPA, PA についても確認されたことは注目すべきである。CINX, NA, PA が酸性側、PPA がアルカリ性側で抗菌力が強くなり、しかも菌種により変動域が異なることが、*E. coli*, *P. vulgaris* の比較で認められたことは、今後、この種の物質の MIC 測定に、考慮すべき問題を提示している。

接種菌量の影響も、*E. coli* ではあまり大きくは変化しないが、*P. vulgaris* では接種菌量が大きくなるにつれて、MIC 値も大きくなり、その変動の幅が大きいことは、4 剤とも共通の現象であった。

In vivo 試験、すなわちマウスにおける実験感染防禦効果は、菌株により、差が認められるため、CINX, NA, PPA の優劣を定め難い。しかし、マウス血清中濃度は、NA, PPA に比べ、CINX の濃度は、ピーク・持続性、共にはるかに他の 2 剤を上回っている。

このことが、*in vitro* の MIC に比べ、*in vivo* 効果が良好である原因と考えられる。

今回は、実験的尿路感染の成績はないが、薬剤は尿中

に、さらに高濃度排泄されると思われるので、尿路感染には、かなり大きな MIC を示す菌に対しても、有効性が期待できるであろう。

文 献

- 1) LUMISH, R.M. & C.W. NORDEN : Cinoxacin. *In vitro* antibacterial studies of a new synthetic organic acid. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(2) : 159~163, 1975
- 2) KURTZ, S. & M. TURCK : Notes : *In vitro* activity of cinoxacin, an organic acid antibacterial. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(3) : 370~373, 1975
- 3) GIAMARELLOU, H. & G.G. JACKSON : Antibacterial activity of cinoxacin *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(5) : 688~692, 1975
- 4) JONES, R.N. & P.C. FUCHS : *In vitro* antimicrobial activity of cinoxacin against 2,968 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(1) : 146~149, 1976
- 5) GORDON, R.C. ; L.I. STEVENS, C.E. EDMISTON, Jr. & K. MOHAN : Comparative *in vitro* studies of cinoxacin, nalidixic acid, and oxolinic acid. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(6) : 918~920, 1976
- 6) RUBINSTEIN, E. & B. SHAINBERG : *In vitro* activity of cinoxacin, ampicillin and chloramphenicol against *Shigella* and nontyphoid *Salmonella*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(4) : 577~579, 1977
- 7) MÅRDH, P.-A. ; S. COLLEEN & K.-E. ANDERSSON : Studies on cinoxacin. 1. *In vitro* activity of cinoxacin, as compared to nalidixic acid, against urinary tract pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 3 : 411~416, 1977
- 8) WICK, W.E. ; D. A. PRESTON, W. A. WHITE & R. S. GORDEE : Compound 64716, a new synthetic antibacterial agent. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4(4) : 415~420, 1973
- 9) HOLMES, D. H. ; P. W. ENSMINGER & R. S. GORDEE : Cinoxacin. Effectiveness against experimental pyelonephritis in rats. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(4) : 432~436, 1974
- 10) 日本化学療法学会 MIC 小委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16(1) : 98~99, 1968
- 11) 日本化学療法学会 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(6) : 1126~1128, 1974

CINOXACIN : ANTIBACTERIAL ACTIVITY *IN VITRO* AND *IN VIVO*

SACHIKO GOTO, ISAMU YOSHIDA, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI
and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Antibacterial activity on cinoxacin, a new synthetic antibacterial agent, was examined *in vitro* and *in vivo*.

1. Cinoxacin had higher antimicrobial activity against gram negative bacilli than piromidic acid and had similar activity to nalidixic acid and pipemidic acid.
2. Cinoxacin showed higher antimicrobial activity in nutrient agar and in acid medium than in other media and in alkaline environment.
3. Therapeutic effects of cinoxacin were equal to those of nalidixic acid and pipemidic acid in treatment of experimental mice infection with *E.coli*.
4. The serum concentrations of cinoxacin in mice were higher than those of nalidixic acid and pipemidic acid.