

尿路感染症に対する Cinoxacin の基礎的・臨床的検討

酒井 茂・熊本悦明・西尾 彰・岡山 悟・広瀬崇興

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

水戸部 勝幸

市立酒田病院泌尿器科

新 Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤 Cinoxacin に対し、基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力に関しては、教室保存の6菌種のグラム陰性桿菌については MIC を測定し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. では、ほぼ60%が12.5 µg/ml 以下に分布した。*S. marcescens*, *Proteus* spp. では約30%が12.5 µg/ml 以下に分布し、*P. aeruginosa* は総て耐性であった。

健康成人男子での体内動態の検討では、400 mg 投与での最高血中濃度は、投与後2時間で4.9 µg/ml であり、200 mg 投与では、投与後1時間で3.7 µg/ml であった。尿中濃度も高く（ピークで400 mg 投与で916 µg/ml, 200 mg 投与で329 µg/ml）、尿中回収率も投与後8時間で56.0～67.5%と良好であった。

急性単純性膀胱炎7例、慢性単純性膀胱炎2例、複雑性尿路感染症22例にCinoxacinを1日200 mg～800 mg 投与し、臨床的検討を行なった。有効率は、急性単純性膀胱炎で86%、慢性単純性膀胱炎で100%、複雑性尿路感染症で66.7%であった。副作用は、自他覚症状の上では、全く認められず、また臨床検査値の上でも、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

はじめに

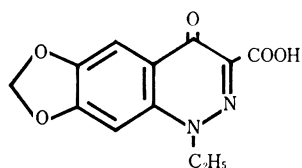
Cinoxacin (以下 CINX と略す) は、米国 Eli Lilly 社で開発された Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤で、Fig. 1 に示すように Nalidixic acid や Miloxacin と類似の構造を持つ薬剤である。本剤の特徴としては、経口投与により、直ちに吸収され、高い血中濃度に達し、また、他の類似の抗菌剤と異なり、その大部分が代謝をうけずに速やかに腎より排泄されることが挙げられている。従って、高い尿中濃度が期待され、尿路感染症治療に対する有用性が期待される。この度、我々

は、尿路感染症に対して、本剤の基礎的・臨床的検討を行なう機会を得たので、その結果を報告する。

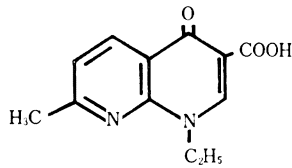
対象と方法

1. 抗菌力：尿路感染症を有する患者尿より分離した教室保存株のうち、*E. coli* (26 株)、*K. pneumoniae* (23 株)、*Proteus* spp. (25 株)、*Enterobacter* spp. (24 株)、*S. marcescens* (25 株)、*P. aeruginosa* (25 株) について化学療法学会標準法¹⁾に従い、最小発

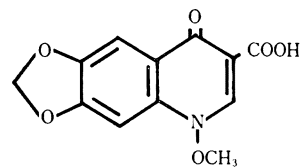
Fig. 1 Chemical Structure



Cinoxacin (CINX)



Nalidixic acid (NA)



Miloxacin (MLX)

育阻止濃度（以下 MIC）を測定した。

2. 吸収・排泄：腎機能正常な成人男子 3 名に CINCX 400 mg および 200 mg を空腹時投与し、その血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は、*E. coli* X-161 を検定菌とする agar well 法にて行ない、標準曲線の作製は、pH 7.0 のリン酸緩衝液を使用した。また検体は、血清は原液のまま、尿は pH 7.0 のリン酸緩衝液で適宜希釈して用いた。

3. 臨床的検討：当科外来及び入院症例で、急性単純性膀胱炎 7 例、慢性単純性膀胱炎 2 例、複雑性尿路感染症 22 例に、CINCX を 1 日 200~800 mg 経口投与した。投与期間は、急性単純性膀胱炎では 3 日、慢性単純性膀胱炎及び複雑性尿路感染症では 5 日を原則としたが、症例の事情により前者では 3~5 日、後者では 4~20 日投与した。

臨床効果判定の方法は、急性単純性膀胱炎及び複雑性尿路感染症では、UTI 薬効評価基準（第 2 版）²⁾ に従い、慢性単純性膀胱炎では、それを準用して主治医判定にて行なった。

副作用については、本剤投与によると思われる自他覚症状、所見のほか、本剤投与前後に一般血液検査及び血液生化学検査を可能な限り施行し、本剤の影響を検討し

た。

結 果

1. 抗菌力：尿路感染症患者より分離した教室保存株に対する MIC を、Fig. 2~Fig. 7 に示した。*E. coli* (26 株) では、Fig. 2 に示すように、2 峰性の分布を示し、 10^8 cells/ml では、6.25~25 μ g/ml に 14 株 (53.8%) が分布し、100 μ g/ml 以上に 12 株 (46.2%) が分布した。 10^6 cells/ml でも同様な分布を示したが、感受性株は 3.13~6.25 μ g/ml に 15 株 (57.7%) が分布した。

K. pneumoniae (23 株) では、Fig. 3 に示すように、*E. coli* とほぼ同様な 2 峰性分布を示し、 10^8 cells/ml で 12.5~50 μ g/ml に 17 株 (73.9%) が、200 μ g/ml 以上に 6 株 (26.1%) が分布した。 10^6 cells/ml では、6.25~25 μ g/ml に 17 株が、100 μ g/ml 以上に 6 株が分布した。

Proteus spp. (25 株) では、Fig. 4 に示すように、3.13~1,600 μ g/ml まで広く分布し、この傾向は、 10^8 cells/ml 及び 10^6 cells/ml にても同様であった。

Enterobacter spp. (24 株) では、Fig. 5 に示すように、 10^8 cells/ml では、14 株 (58.3%) が 12.5

Fig. 2 *E. coli* (26 strains)

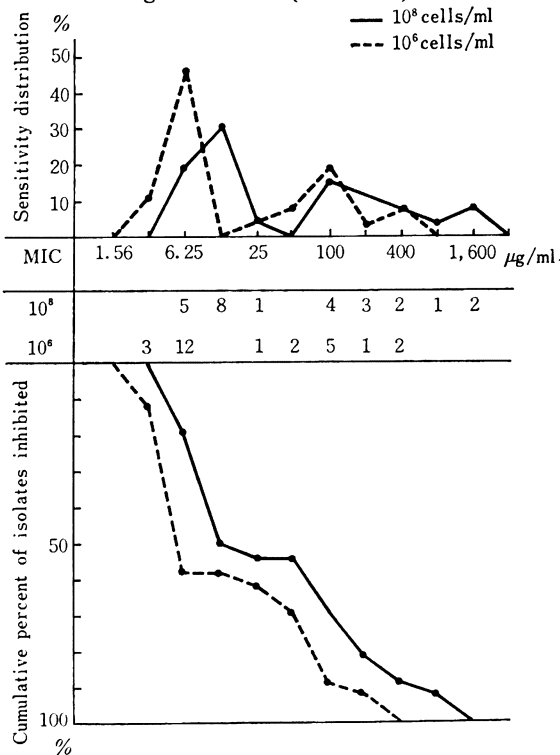


Fig. 3 *K. pneumoniae* (23 strains)

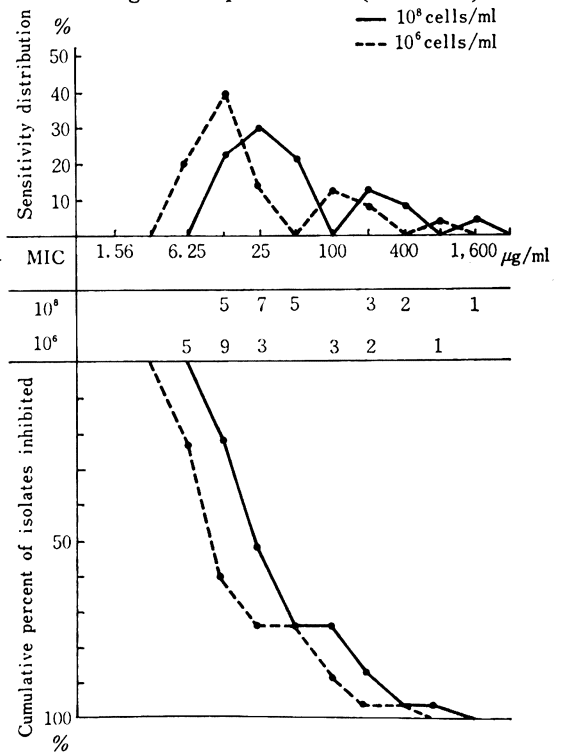


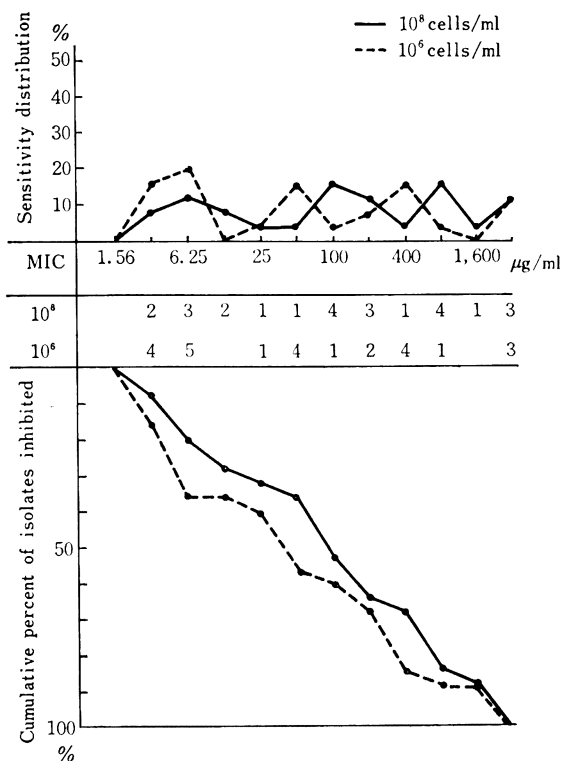
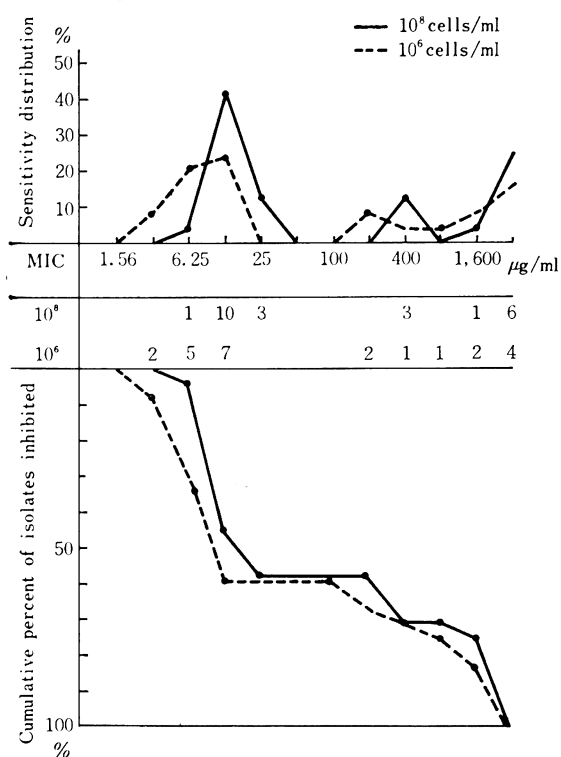
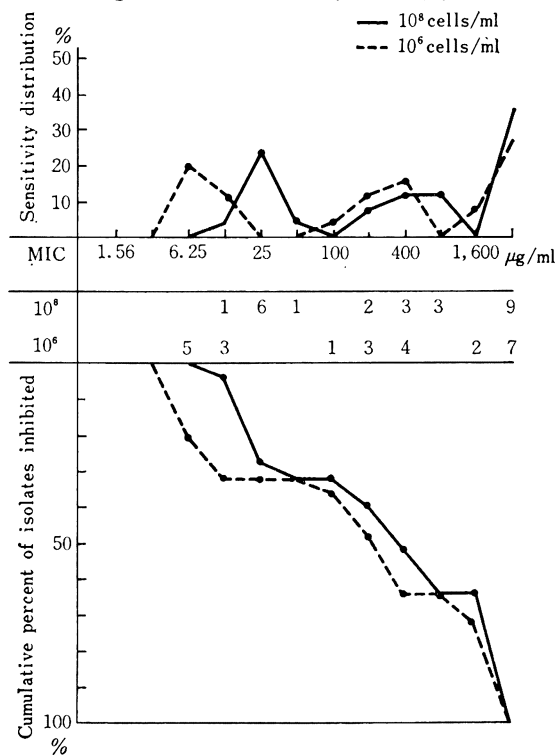
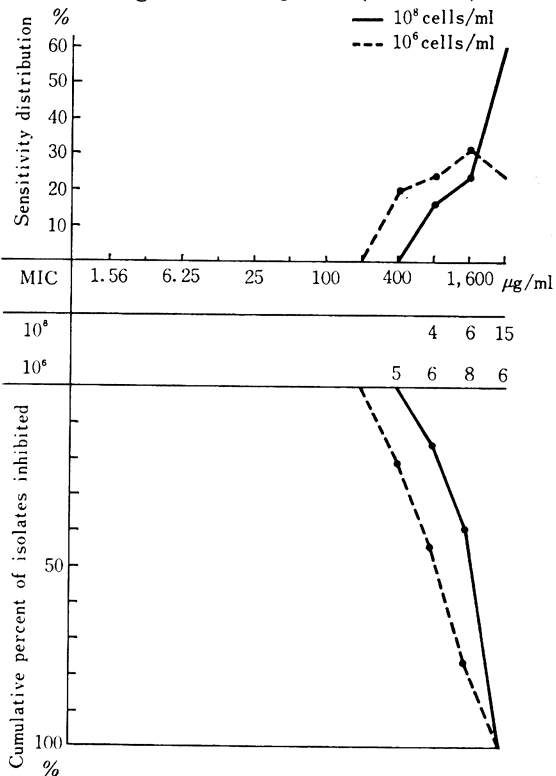
Fig. 4 *Proteus* spp. (25 strains)Fig. 5 *Enterobacter* spp. (24 strains)Fig. 6 *S. marcescens* (25 strains)Fig. 7 *P. aeruginosa* (25 strains)

Fig. 8 Serum levels of CINX

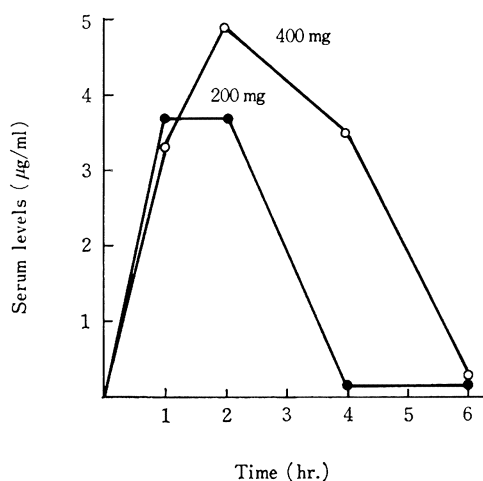


Fig. 9 Urinary concentration of CINX

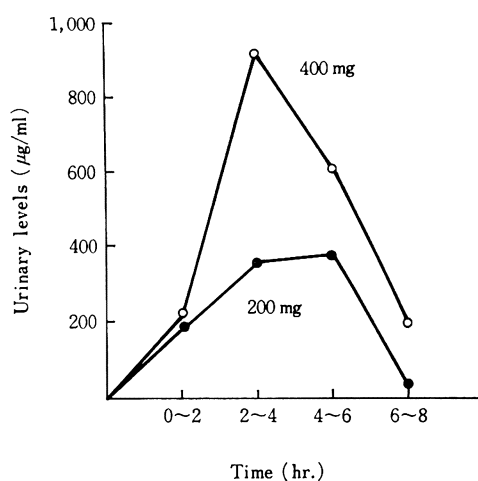
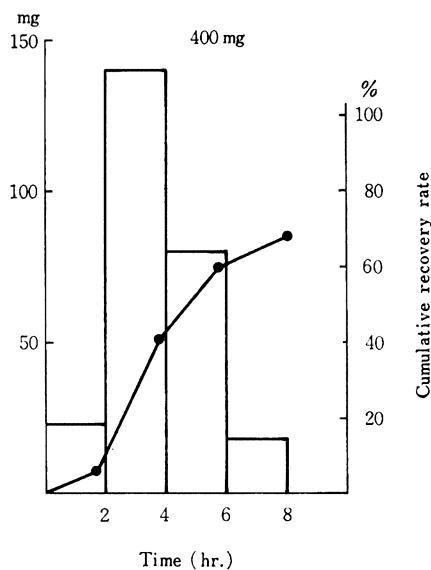
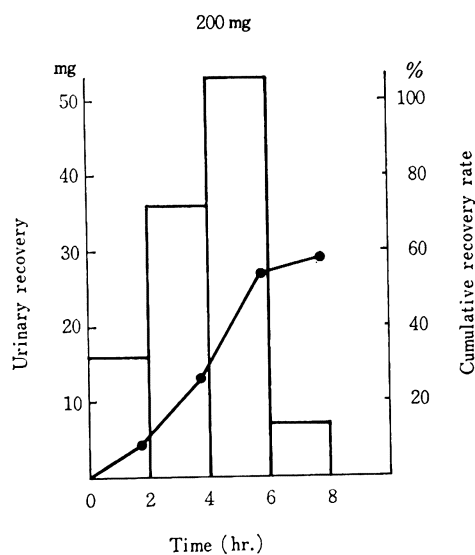


Fig. 10 Urinary recovery of CINX



μg/ml をピークとして、6.25~25 μg/ml に分布し、10 株 (41.7%) が 400 μg/ml 以上に分布した。10⁸ cells/ml では、14 株が 3.13~12.5 μg/ml に分布したが、その他は総て 200 μg/ml 以上に分布した。S. marcescens (25 株) では、Fig. 6 に示すように、10⁸ cells/ml では、8 株 (32.0%) が 12.5~50 μg/ml に分布し、17 株 (68.0%) は 200 μg/ml 以上に分布し、

その中 9 株 (36.0%) は 1,600 μg/ml 以上であった。10⁸ cells/ml では、1 段階良好な結果が得られ、8 株が 6.25~12.5 μg/ml に分布し、他の 17 株は 100 μg/ml 以上に分布した。

P. aeruginosa (25 株) は、Fig. 7 に示すように 10⁸ cells/ml にて総て 800 μg/ml 以上、10⁸ cells/ml にて総て 400 μg/ml 以上に分布した。

2. 吸収および排泄：CINX の 400 mg および 200 mg を空腹時投与した場合の血中濃度を Fig. 8 に示した。400 mg 投与では、投与後 2 時間でピークに達し、4.9 $\mu\text{g/ml}$ となったが、以後漸減し、6 時間で測定不能 ($<3.0 \mu\text{g/ml}$) となった。200 mg 投与では、服用 1 時間後および 2 時間後で、平均 3.7 $\mu\text{g/ml}$ となったが、4 時間後および 6 時間後では、3 例とも測定不能であった。

尿中濃度および尿中回収率は Fig. 9, Fig. 10 に示した。尿中濃度は、400 mg 投与では投与後 2~4 時間でピークとなり、916 $\mu\text{g/ml}$ に達した。200 mg 投与では、4~6 時間でピークに達し、329 $\mu\text{g/ml}$ であったが、2~4 時間でも 317 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に達した。尿中回収率を Fig. 10 に示したが、投与後 8 時間までの尿中回収率は、400 mg 投与で 67.5%，200 mg 投与で 56.0% であった。

3. 臨床的検討：CINX 投与症例の詳細を Table 1~3 に示した。急性単純性膀胱炎 7 例に、CINX を投与した (Table 1)。投与量は、800 mg/日 が 5 例、400 mg/日 が 2 例であった。その効果は、著効 5 例、有効 1 例、無効 1 例であり、総合有効率は 86% であった (Table 4)。慢性単純性膀胱炎 2 例に CINX 800 mg/日 を投与した結果を Table 2 に示したが、UTI 薬効評価基準に準じて行なった主治医判定では、著効 1 例、有効 1 例であった。複雑性尿路感染症では、22 例に対し CINX を投与し、投与量は、200 mg/日 が 1 例、400 mg/日 が 5 例、800 mg/日 が 16 例であった。投与期間は 4 日~20 日であったが、投与期間が 5 日を越えるものについては、5 日目または 6 日目で効果を判定し、投与期間が 4 日のもの (No. 10) は、UTI 薬効評価基準による判定より除外し、主治医判定のみ行なった。その効果は、著効 7 例、有効 7 例、無効 7 例であり、総合有効率は 66.7% であった (Table 5)。

複雑性尿路感染症 21 例の病態群別分類では、第 1 群 (カテーテル留置例) 0 例、第 2 群 (前立腺術後感染症) 11 例、第 3 群 (その他の上部尿路感染症) 1 例、第 4 群 (その他の下部尿路感染症) 9 例であり、群別臨床効果は、第 2 群 45.5%，第 3 群 0%，第 4 群 100% であった (Table 6)。

CINX の起炎菌に対する効果 (細菌学的効果) は、Table 7 に示した。急性単純性膀胱炎では、7 例とも起炎菌は *E. coli* であり、5 例で消失、2 例が存続で、消失率は 71.4% であった。複雑性尿路感染症 22 例では、14 例で起炎菌が消失し、消失率は 63.6% と、急性単純性膀胱炎より劣る結果であった。

起炎菌の CINX に対する MIC と消失率との関係を

Table 8 に示した。MIC 測定可能であった 22 株については、MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の 11 株では、90.9% の消失率であった。これに対し、MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 11 株では、消失率は 45.5% であり、前者とは明らかな差異を認めた。

本剤投与によると考えられる副作用は、自覚的あるいは他覚的にも臨床症状の上では、全く認められなかった (Table 1~3)。また投与前後の臨床検査成績を Fig. 11~13 に示した。一般検血 (Fig. 11) では、投与前正常値を示し、投与後異常値を示した症例は、RBC で 1 例、Hb で 3 例あったが、これらはいずれも基礎疾患があり、CINX 投与によるものかどうか明らかでない。肝機能 (Fig. 12) は、全例とも投与前後において、異常値は認められない。腎機能検査 (Fig. 13) では、投与前正常値を示し、投与後異常値を示した症例は、BUN で 2 例、血清 Creatinine 値で 1 例であったが、これらの異常値は正常値との境界付近であり、特に臨床的には問題とならなかったため、そのまま経過観察した。

考 察

Cinoxacin (CINX) は、Nalidixic acid (NA)、Piromidic acid (PA)、Pipemidic acid (PPA)、Miloxacin (MLX) などと類似の構造をもつ Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤であり、NA とほぼ同等な抗菌力を有し、かつ尿中排泄がこれらの薬剤より良好なことから、尿路感染症に対する治療効果が期待される。我々の検討の結果をふまえ、抗菌力、体内動態、および臨床成績につき考察を加えたい。

CINX の抗菌力に関しては、Fig. 2~7 に示すように 6 菌種において検討したが、 10^6 cells/ml 接種菌量でみると、*E. coli* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ でピークを示し、57.7% が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。*K. pneumoniae* では、ピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、60.9% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、*Enterobacter* spp. でも 58.3% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。他方 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布する割合は、*Proteus* spp. で 36.0%，*S. marcescens* で 32.0% であり、*P. aeruginosa* では、0% であった。従って、グラム陰性桿菌では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. に対しては、MIC の上からは、比較的強い抗菌力を有しているものと考えられる。五島³⁾ の、全国的な CINX に対する MIC 集計成績においても、我々の成績よりも 1 段階程度良好な成績であるが、ほぼ同様な傾向である。しかし、*Proteus* spp. 及び *S. marcescens* では、32~36% に抗菌力を有するのみであり、*P. aeruginosa* にはまったく抗菌力を有していない。

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effects
			Dose (mg × / day)	Duration (day)			Species	Count	MIC*** (μg/ml)	UTI	Dr	
1	29 F	Acute cystitis	400×2	3	++ —	10 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	6.25 —	Excellent	Excellent	—
2	42 F	Acute cystitis	400×2	3	++ —	## 0	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ³ >	6.25 —	Moderate	Moderate	—
3	46 F	Acute cystitis	400×2	3	++ —	20~30 1	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	6.25 —	Excellent	Excellent	—
4	45 F	Acute cystitis	400×2	4	++ —	15~20 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	6.25 —	Excellent	Excellent	—
5	57 F	Acute cystitis	200×2	4	++ —	## 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	6.25 —	Excellent	Excellent	—
6	41 F	Acute cystitis	400×2	5	+ —	++ 1	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ < —	3.13 —	Excellent	Excellent	—
7	74 M	Acute cystitis	200×2	5	++ ++	## ##	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	— —	Poor	Poor	—

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI *** MIC of cinoxacin : Inoculum size ; one loopful of 10⁶ cells/ml
After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of chronic simple cystitis treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation**	Side effects
			Dose (mg × / day)	Duration (day)			Species	Count	MIC*** (μg/ml)		
8	56 F	Chronic cystitis Follicular cystitis	400×2	5	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	3.13 —	Excellent	—
9	67 F	Chronic cystitis Radiation cystitis	400×2	5	++ —	## +	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	— —	Moderate	—

* Before treatment ** Dr's evaluation ***MIC of cinoxacin : Inoculum size ; one loopful of 10⁶ cells/ml
After treatment

Table 3 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI Group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *		MIC *** (μ g/ml)	Evaluation **		Side effect
					Dose (mg $\times$ / day)	Duration (day)		Species	Count		UTI	Dr	
10	53 M	Chronic cystitis Bladder tumor	—	4	200 $\times$ 2	4	15~25 0	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴ —	800 —	—	Excellent	—
11	58 F	Chronic pyelonephritis Bilat. hydronephrosis	—	3	200 $\times$ 1	5	## +	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁶ 10 ⁶	800 —	Poor	Poor	—
12	44 F	Chronic cystitis Vesico-vaginal fistula	—	4	200 $\times$ 2	5	15~20 0	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁵ —	6.25 —	Excellent	Excellent	—
13	51 M	Chronic cystitis B. P. H., Bladder tumor	—	4	200 $\times$ 2	5	## 7~8	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁴ 10 ³ >	200 —	Moderate	Moderate	—
14	65 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	200 $\times$ 2	5	20~25 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	— —	Excellent	Excellent	—
15	64 M	Chronic cystitis B. P. H.	—	2	400 $\times$ 2	5	## 5~10	GNB —	10 ⁶ —	400 —	Moderate	Moderate	—
16	67 M	Chronic cystitis B. P. H.	—	2	400 $\times$ 2	5	20~25 15~20	<i>Citrobacter</i> <i>Citrobacter</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400 —	Poor	Poor	—
17	68 M	Chronic cystitis B. P. H.	—	2	400 $\times$ 2	5	## ##	GNB GNB	10 ⁶ 10 ⁶	400 —	Poor	Poor	—
18	68 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	400 $\times$ 2	5	## 2~3	<i>Streptococcus</i> —	10 ⁴ —	— —	Excellent	Excellent	—
19	70 F	Chronic cystitis Diverticulum of bladder	—	4	400 $\times$ 2	5	## 1~2	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	6.25 —	Excellent	Excellent	—
20	71 M	Chronic cystitis Urethral stricture	—	2	400 $\times$ 2	5	## +	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400 —	Poor	Poor	—
21	77 M	Chronic cystitis B. P. H.	—	2	400 $\times$ 2	5	## 1~2	<i>Serratia</i> —	10 ⁷ —	400 —	Excellent	Excellent	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter	UTI Group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation **		Side effect
		Underlying condition				Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count	MIC *** (μg/ml)	UTI	Dr	
22	82 M	Chronic cystitis B. P. H.		—	2	400 × 2	5	++ ++	<i>P. vulgaris</i> —	10 ⁷ —	1.56 —	Moderate	Moderate	—
23	82 M	Chronic cystitis B. P. H., Diverticulum of bladder		—	2	400 × 2	5	++ ++	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁶ 10 ⁶	— —	Poor	Poor	—
24	83 M	Chronic cystitis B. P. H., Diverticulum of bladder		—	2	400 × 2	5	20~30 15~20	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶	— —	Poor	Poor	—
25	84 M	Chronic cystitis B. P. H.		—	2	400 × 2	5	++ ++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁶ 10 ⁶	200 —	Poor	Poor	—
26	70 M	Chronic cystitis Prostatic cancer		—	4	400 × 2	6	5~10 1	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	10 ⁴ 10 ³	50 —	Moderate	Moderate	—
27	60 M	Chronic cystitis B. P. H.		—	2	400 × 2	12	++ ++	<i>Serratia</i> —	10 ⁷ —	50 —	Moderate	Moderate	—
28	58 F	Chronic cystitis Diverticulum of bladder		—	4	200 × 2	14	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	400 —	Excellent	Excellent	—
29	68 M	Chronic cystitis Prostatic cancer		—	4	400 × 2	14	++ 2~3	GNB —	10 ⁶ —	— —	Excellent	Excellent	—
30	80 M	Chronic cystitis B. P. H.		—	2	400 × 2	14	++ ++	<i>Serratia</i> —	10 ⁷ —	— —	Moderate	Moderate	—
31	80 M	Chronic cystitis Prostatic stones		—	4	400 × 2	20	++ 25~30	<i>Citrobacter</i> —	10 ⁶ —	400 —	Moderate	Moderate	—

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI *** MIC of cinoxacin : Inoculum size : one loopful of 10⁶ cells/ml
 After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of C1NX in acute simple cystitis
0.2~0.4 g×2/day 3~5 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	5									5 (72%)
	Decreased	1									1 (14%)
	Unchanged									1	1 (14%)
Efficacy on pain on urination		6 (86%)			0			1 (14%)			Case total 7
Efficacy on pyuria		6 (86%)			0			1 (14%)			
	Excellent			5 (72%)			Overall effectiveness rate 6 / 7 (86%)				
	Moderate			1 (14%)							
	Poor			1 (14%)							

Table 5 Overall clinical efficacy of C1NX in complicated U. T. I.
0.2~0.8 g/day 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	7	1	4	12 (57.1%)
	Decreased		1		1 (4.8%)
	Replaced	1			1 (4.8%)
	Unchanged			7	7 (33.3%)
Efficacy on pyuria		8 (38.1%)	2 (9.5%)	11 (52.4%)	Case total 21
	Excellent	7 (33.3%)			Overall effectiveness rate 14 / 21 (66.7%)
	Moderate	7 (33.3%)			
	poor	7 (33.3%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of C1NX classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0				
	2nd group (Post prostatectomy)	11(52.4%)	1	4	6	45.5%
	3rd group (Upper U. T. I.)	1(4.8%)			1	0 %
	4th group (Lower U. T. I.)	9(42.8%)	6	3		100 %
	Sub total	21(100 %)	7	7	7	66.7%
Total		21(100 %)	7	7	7	66.7%

また、今回は他の Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤の MIC との比較は行なわなかったが、先に我々が報告した⁴⁾、NA、PA、MLX についての教室保存株での MIC 測定の結果と比較してみると、どの菌株においても、MLX、NA に次ぐ抗菌力を示しており、抗菌力の上では、NA と PA の中間に位置していると言える。また五島³⁾、JONES⁵⁾ らの報告では、CINX は NA とほぼ同程度の抗菌力を示しており、我々の成績とあわせて考えてみると、CINX は NA と同等もしくは

は若干劣る抗菌力を有していると言える。

体内動態については、200 mg 及び 400 mg の1回投与にて血中濃度および尿中濃度を測定した (Fig. 8~10)。200 mg 投与では、1 時間で 3.7 $\mu\text{g/ml}$ に達し、また 400 mg 投与では、2 時間で 4.9 $\mu\text{g/ml}$ に達している。この最高血中濃度は、他施設の集計の成績³⁾ からみるとやや低い濃度であるが、CINX 400 mg 投与時の最高血中濃度は、PPA 500 mg 投与³⁾ および MLX 500 mg 投与時⁴⁾ の最高血中濃度よりも高く、現在使用可能な Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤の中では、最も高い血中濃度の得られる薬剤である。また、我々は空腹時のみで検討したが、食餌の影響を検討した施設の報告³⁾ では、空腹時の方が血中濃度が速やかにかつ明らかに高くなっている。血中濃度の持続という点から考えると非空腹時投与の方が血中濃度はより維持されるが、高い血中濃度が得られるという本剤の特徴を生かすためには、副作用との関連を考察しなければならないが、空腹時投与が望ましいと考えられる。

尿中濃度は、400 mg 投与で、投与後 2~4 時間において、916 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度が得られた。他の Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤の尿中濃度と比較すると、この濃度は、PPA 500 mg 投与時の最高尿中濃度³⁾ とほぼ同等であり、NA³⁾ や MLX⁴⁾ の尿中濃度をはるかにしのぐものである。従って尿中回収率も良好であり、投与後 8 時間までに、200 mg 投与で 56.0%、400 mg 投与で 67.5% が尿中に回収されるという結果が得られた。

以上の体内動態に関する検討から、CINX は経口投与後速やかに吸収され、かつ高い血中濃度に達し、またその多くが尿中に排泄されるという結果が得られた。

Table 7 Bacteriological response to CINX
(1) Acute simple cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	7	5 (71.4%)	2
Total	7	5 (71.4%)	2

(2) Complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	5	4 (80 %)	1
<i>Serratia</i> spp.	5	3 (60 %)	2
<i>Citrobacter</i> spp.	2	1 (50 %)	1
<i>P. vulgaris</i>	2	1 (50 %)	1
<i>E. aerogenes</i>	2		2
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100 %)	
GNB	3	2 (66.7%)	1
<i>Streptococcus</i>	1	1 (100 %)	
Total	22	14 (63.6%)	8

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in CINX treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>				1/1	5/6			1/1		1/1	1/3	9/12
<i>Serratia</i> spp.								1/1		1/3	1/1	3/5
<i>Citrobacter</i> spp.										1/2		1/2
<i>P. vulgaris</i>			1/1								0/1	1/2
<i>E. aerogenes</i>										0/2		0/2
<i>P. aeruginosa</i>					1/1					1/1		2/2
GNB										1/2	1/1	2/3
<i>Streptococcus</i>											1/1	1/1
Total			1/1 (100%)	1/1 (100%)	6/7 (85.7%)			2/2 (100%)		5/11 (45.5%)	4/7 (57.1%)	19/29 (65.5%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Fig. 11 Hematological findings before and after CINC administration

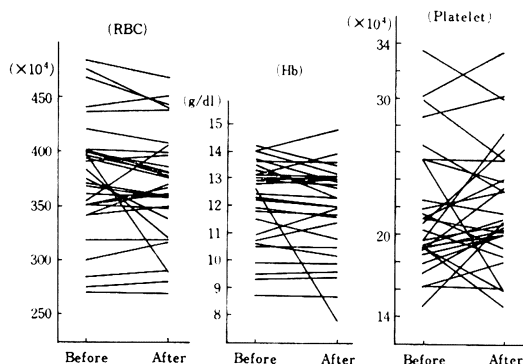


Fig. 12 Liver function tests before and after CINC administration

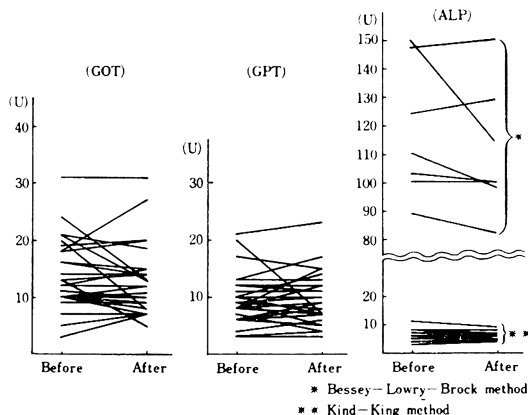
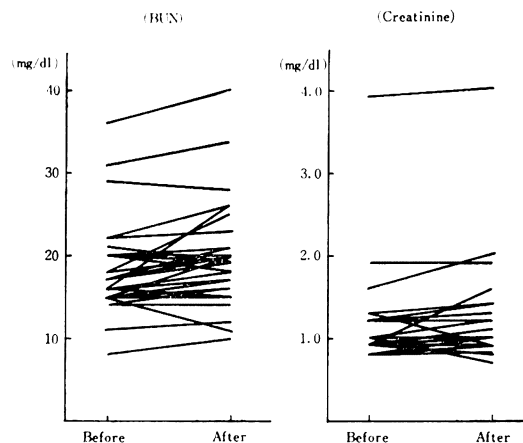


Fig. 13 Renal function tests before and after CINC administration



このことから、尿路感染症治療において、これまでの Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤に優る効果を期待しうると言うことができる。

この度、CINC を臨床例に投与する機会を得て、その結果は Table 1～8 に示した。急性単純性膀胱炎 7 例に投与した結果は、著効・有効 6 例、無効 1 例であった。投与量との関係では、1 日 800 mg 投与の 5 例では、著効 4 例、有効 1 例であったが、1 日 400 mg 投与の 2 例では、著効 1 例、無効 1 例であった。無効例の起炎菌は *E. coli* であったが、MIC 測定が不能であったため、無効であった原因は、起炎菌が CINC に耐性であったためか、あるいは投与量 (400 mg/日) によるものか明らかではない。しかし、体内動態に関する検討から、1 回 200 mg 投与においても尿中濃度は 300 μ g/ml 以上になることが示されており (Fig. 9)、起炎菌がそもそも CINC に耐性であったのではないかと推測される。

慢性単純性膀胱炎症例 (2 例) は、濾胞性膀胱炎および放射線膀胱炎の病態に細菌感染が合併した症例であるが、いずれも 1 日 800 mg 投与にて細菌尿は消失し、著効および有効と判定した。以上単純性尿路感染症では、1 日 400～800 mg 投与 (3～5 日間投与) で、有効率は、88.9% とほぼ満足すべき結果が得られた。

一方、複雑性尿路感染症 22 例に対する効果では、66.7% の有効率を得た。投与量は 1 日 400 mg が 5 例で、著効・有効は 4 例 (主治医判定では 5 例) であった。1 日 200 mg 投与例は無効であった。1 日 800 mg 投与は 16 例であるが、著効・有効は 10 例、無効は 6 例であった。投与量と臨床効果では、1 日 400 mg 投与例の方が、1 日 800 mg 投与例よりもよい結果が得られており、本剤のように尿中排泄の良好な抗菌剤においては、1 回 200 mg 投与にて本剤感受性菌を殺菌せしむる尿中濃度が得られることから、1 日 800 mg と 400 mg の投与量で臨床効果に差を求めることは不可能である。従って起炎菌の本剤感受性や宿主の病態より検討がすすめられなければならないと考えられる。

複雑性尿路感染症症例を、UTI 薬効評価基準の病態群別に分けて検討した成績は、Table 6 に示したが、我々の投与症例は、いずれも単独感染症例であり、第 4 群 (下部尿路感染症) が最も良好な成績で 100% に著効もしくは有効であった。これに対し、第 2 群 (前立腺肥大症術後症例) では、45.5% の有効率であり、第 3 群 (上部尿路感染症) は 1 例のみであるが、無効であった。いずれにせよ、全体としての有効率は 66.7% と、ほぼ満足すべき結果であるが、この成績が得られた要因として、通常最も難治性である第 1 群 (カテーテル留置

例) が1例も含まれなかったことが、関係しているのかもしれない。

また起炎菌に対する細菌学的効果では、*E. coli* では、単純性膀胱炎で 77.8%, 複雑性尿路感染症で 80% の消失率を得て、全体としては約 78.6% の消失率であり、抗菌力の検討から期待される成績が得られた。

Serratia spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. は 50~60% の消失率で、ほぼ満足すべき成績であるが、*Enterobacter* spp. では全く効果が得られなかった。*P. aeruginosa* および *Streptococcus* で総て消失したことは、本剤の抗菌力に関する検討からは、全く予想外の結果であった。本剤の起炎菌に対する MIC と臨床効果の関係 (Table 8) では、MIC 50 μ g/ml 以下の細菌は 90.9% が消失し、MIC と臨床効果がよく相関する結果が得られた。

以上の臨床的検討から、CINX は、単純性および複雑性尿路感染症において、1日 400 mg~800 mg 投与において臨床効果が十分に期待される。また起炎菌の MIC が 50 μ g/ml 以下であれば、尿中より起炎菌を消失させることが期待できると言える。これらの成績は、欧米での尿路感染症に対する検討^{6~8)}においても得られており、今後臨床的に使用可能となれば、十分な治療効果をあげることと思われる。

最後に、安全性 (副作用) に関する検討についてであるが、今回の検討においては、自覚症状の上で1例も異常が認められる症例はなかった。また、投与後の臨床検査成績では、少数例で一般検血・腎機能で異常値を示した症例があったが、その値はいずれも正常値との境界

付近の値であり、特に臨床的に問題となるものではなかった。従って、本剤は安全に投与できる薬剤と言うことができるが、Quinolonecarboxylic acid 系抗菌剤に共通な、アレルギー症状、消化器症状、神経症状などには、常に注意を払いつつ投与すべきであろう。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
- 2) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28 (2) : 321~341, 1980
- 3) 大越正秋 : 第 26 回 日本化学療法学会 東日本支部総会, 新薬シンポジウム ; Cinoxacin, 東京, 1979
- 4) 西尾 彰, 熊本悦明, 宮本慎一, 酒井 茂, 星川明子 : AB-206 に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-4) : 101~117, 1978
- 5) JONES, R. N. & P. C. FUCHS : *In vitro* antimicrobial activity of cinoxacin against 2,968 clinical bacterial isolates. Antimicrob. Agents & Chemother. 10(1) : 146~149, 1976
- 6) PANWALKER, A. P. ; H. GIAMARELLOU & G. G. JACKSON : Efficacy of cinoxacin in urinary tract infections. Antimicrob. Agents & Chemother. 9 (3) : 502~505, 1976
- 7) LANDES, R. R. & J. W. HALL : Cinoxacin : New antimicrobial agent for urinary tract infections. Urology. 10 (4) : 312~316, 1977
- 8) Rous, S. N. : Cinoxacin in the treatment of acute urinary tract infections : An evaluation of efficacy and a comparison of dosage schedules. J. Urol. 120 : 196~197, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CINOXACIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGERU SAKAI, YOSHIAKI KUMAMOTO, AKIRA NISHIO,
SATORU OKAYAMA and TAKAOKI HIROSE

Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

KATSUYUKI MITOBE

Division of Urology, Sakata City Hospital

We carried out fundamental and clinical studies on the new antimicrobial agent, cinoxacin, and obtained the following results:

1) Antimicrobial activity

Cinoxacin exhibited good activity against *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* spp., but poor against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Serum concentration and urinary excretion

The highest serum concentrations were 4.9 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours after single 400 mg oral administration and 3.7 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after single 200 mg oral administration. Urinary recoveries were 67.5% in the former and 56.0% in the latter for 8 hours.

3) Clinical studies

Seven cases with acute simple cystitis, 2 cases with chronic simple cystitis and 22 cases with chronic complicated UTI were treated with cinoxacin, ranging from 200 mg to 800 mg in daily doses. Overall effectiveness rates were 86% in cases with acute simple cystitis and 66.7% in cases with chronic complicated UTI.

As for side effects, subjective symptoms were nothing, and laboratory examinations revealed no significant changes.