

尿路感染症に対する Cinoxacin の使用経験

原田 忠・三浦邦夫・西沢 理・土田正義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

(主任：土田正義教授)

秋田大学医学部付属病院およびその関連機関において尿路感染症と診断された外来・入院患者 53 例に Cinoxacin を投与した。

投与量は 1 日量 400~800 mg を 2 回に分割経口投与し、急性単純性膀胱炎には 3 日間、複雑性尿路感染症には 3~5 日間投与した。

53 例のうち UTI 薬効評価基準に合致した 36 例中、著効 20 例、有効 12 例、無効 4 例、有効率 88.9% であった。急性単純性膀胱炎 20 例中、著効 14 例、有効 6 例、有効率 100%、複雑性尿路感染症 16 例中、著効 6 例、有効 6 例、無効 4 例、有効率 75% であった。細菌学的には、*E. coli* 22 株を含む 39 株中 34 株が消失、5 株が存続した。投薬後出現細菌は *S. epidermidis* の 1 株のみであった。

投与症例 53 例全例において認むべき副作用はなかった。

はじめに

近年抗菌性物質の開発は目ざましいものがある。その中の一つである Cinoxacin は、Eli Lilly 社で開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤で、経口投与により直ちに吸収され、高い血中濃度を示し、その大部分は代謝をうけず速やかに腎から排泄される。その高い尿中濃度が尿路感染症に対し有効であるとされている¹⁻³⁾。

今回私たちは本剤の臨床試験の機会を得、尿路感染症に対する臨床効果と副作用について検討したのでその成績を報告する。

投与対象および投与方法

対象は昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 3 月までに秋田大学付属病院、平鹿総合病院、秋田市立総合病院の泌尿器科外来を受診、あるいは入院した尿路感染症患者である。内訳は女性 34 例、男性 19 例、年齢は 17 歳から 82 歳までである。疾患別にみると、急性単純性膀胱炎 30 例と基礎疾患等を有する複雑性尿路感染症 23 例である。投与方法は 1 日量 Cinoxacin 400~800 mg を 2 回に分割経口投与とし、急性単純性膀胱炎は 3 日、複雑性尿路感染症は原則として 5 日間連続投与した。

効果判定は UTI 薬効評価基準⁴⁾に合致した症例について行ない、判定基準は UTI 薬効評価基準に準じ行なった。すなわち、急性単純性膀胱炎では排尿痛、膿尿および細菌尿を、また、複雑性尿路感染症では膿尿と細菌

尿を指標として投与前後の推移により Excellent, Moderate および Poor の 3 段階に判定 (以下 UTI 判定と略記) した。また、これとは別に主治医による総合判定を Excellent, Good, Fair, Poor と 4 段階に行なった。

また、患者の尿から分離した菌に対する Cinoxacin の MIC を日本化学療法学会標準法⁵⁾により 10^8 および 10^6 cells/ml 菌液接種の 2 段階で測定した。

臨床成績

1. 急性単純性膀胱炎

投与症例 30 例中 UTI 薬効評価基準に合致した 20 例の臨床効果は、UTI 判定では Excellent 14 例 (70%)、Moderate 6 例 (30%)、主治医による判定では Excellent 4 例 (20%)、Good 16 例 (80%) で、全例が有効であった (Table 1,3)。

2. 複雑性尿路感染症

投与症例 23 例中 UTI 薬効評価基準に合致した 16 例中、UTI 判定では Excellent 6 例 (37.5%)、Moderate 6 例 (37.5%)、Poor 4 例 (25.0%) であり、主治医による判定では Excellent 3 例 (18.8%)、Good 6 例 (37.5%)、Fair 6 例 (37.5%)、Poor 1 例 (6.3%) であった (Table 2,3)。

3. 起炎菌に対する効果

i. 起炎菌別臨床効果

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Syp-toms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose mg x /day	Duration (day)			Species	Count	MIC ***	UTI	Dr	
1	21 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	-
2	53 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Good	-
3	39 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Good	-
4	20 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Good	-
5	59 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	Excellent	Good	-
6	19 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	6.25	Moderate	Good	-
7	44 F	A. S. C.	A	200 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Moderate	Good	-
8	70 F	A. S. C.	A	200 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Good	-
9	66 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-
10	34 F	A. S. C.	A	200 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-
11	30 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	Excellent	Good	-
12	77 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	400	Excellent	Good	-
13	23 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Moderate	Good	-
14	20 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Good	-
15	59 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.13	Excellent	Good	-
16	19 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	-
17	19 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	200	Excellent	Excellent	-
18	46 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Good	-
19	35 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Good	-
20	29 F	A. S. C.	A	400 x 2	3	##	##	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	10 ² 10 ⁶	6.25 3.13	Moderate	Excellent	-

A. S. C. : Acute simple cystitis * Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI *** MIC of cinoxacin : Inoculum size ; one loopful of 10⁸ or 10⁶ cells/ml
 * After treatment ** Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying conditions	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side effects
					Dose mg x /day	Duration (day)		Species	Count	MIC*** 10 ⁸ 10 ⁶	UTI	Dr		
21	79 M	C. C. C.	B. P. H.	G-1	400 x 2	5	##	<i>Serratia</i>	10 ⁷	>800	>800	Poor	Fair	-
22	75 M	C. C. C.	B. P. H.	G-2	400 x 2	5	+	<i>Serratia</i>	10 ⁷	>800	>800	Poor	Fair	-
23	62 M	C. C. C.	B. P. H. (TUR)	G-2	400 x 2	5	##	<i>Serratia</i>	10 ⁵	>800	>800	Moderate	Good	-
24	37 M	C. C. P.	Contracted bladder	G-3	400 x 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>800	>800	Poor	Poor	-
25	68 F	C. C. P.	Wandering kidney	G-3	400 x 2	3	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁷	>800	>800	Excellent	Good	-
26	74 M	C. C. C.	B. P. H.	G-4	400 x 2	5	##	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	200	200	Excellent	Excellent	-
27	67 M	A. C. C.	Bladder cancer (TUR)	G-4	400 x 2	5	±	<i>C. freundii</i>	10 ⁷			Moderate	Excellent	-
28	67 M	A. C. C.	B. P. H.	G-4	400 x 2	5	##	<i>P. morganii</i>	10 ⁷	3.13	3.13	Excellent	Good	-
29	25 M	C. C. C.	Bladder stone	G-4	400 x 2	5	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	50	12.5	Moderate	Good	-
30	70 M	C. C. C.	B. P. H.	G-4	400 x 2	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	6.25	3.13	Moderate	Fair	-
31	53 F	C. C. C.	Neurogenic bladder	G-4	400 x 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	12.5	6.25	Excellent	Fair	-
32	17 M	C. C. C.	Stricture urethrae	G-4	400 x 2	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	3.13	Moderate	Good	-
33	72 M	C. C. C.	B. P. H.	G-4	400 x 2	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷			Excellent	Good	-
34	72 M	C. C. C.	Neurogenic bladder	G-5	400 x 2	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	50 12.5	6.25 3.13	Excellent	Excellent	-
35	55 F	A. C. C.	Bladder stone	G-6	400 x 2	5	##	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷			Poor	Fair	-
36	29 F	C. C. P.	Wandering kidney	G-6	400 x 2	3	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ²			Moderate	Fair	-

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
 A. C. C. : Acute complicated cystitis
 * Before treatment
 After treatment
 ** UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr : Dr's evaluation
 *** MIC of cinoxacin ; Inoculum size : one loopful of 10⁸ or 10⁶ cells/ml

Table 3 Therapeutic evaluation classified by UTI group

UTI group	No. of cases	UTI*			Dr.**			
		Excellent	Moderate	Poor	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute uncomplicated cystitis	20	14 (70%)	6 (30%)	0	4 (20%)	16 (80%)	0	0
Complicated UTI	16	6 (38%)	6 (38%)	4 (25%)	3 (19%)	6 (38%)	6 (38%)	1 (6%)
Total	36	20 (56%)	12 (33%)	4 (11%)	7 (19%)	22 (61%)	6 (17%)	1 (3%)

* UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Table 4 Therapeutic evaluation of cinoxacin classified by causative organisms

Organisms	No. of cases*	UTI **			Dr ***			
		Excellent	Moderate	Poor	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	22	13 (59%)	8 (36%)	1 (5%)	4 (18%)	16 (73%)	2 (9%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	3 (75%)	1 (25%)		1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	
<i>P. mirabilis</i>	1		1 (100%)			1 (100%)		
<i>P. vulgaris</i>	2	1 (50%)		1 (50%)	1 (50%)		1 (50%)	
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)				1 (100%)		
<i>E. aerogenes</i>	2	2 (100%)				2 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1		1 (100%)		1 (100%)			
<i>Serratia</i>	3		1 (33%)	2 (67%)		1 (33%)	2 (67%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1			1 (100%)				1 (100%)
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)			1 (100%)			
<i>S. epidermidis</i>	1		1 (100%)				1 (100%)	
Total	39	21 (54%)	13 (33%)	5 (13%)	8 (21%)	22 (56%)	8 (21%)	1 (3%)

* Included 3 cases of mixed infection

** UTI: Criteria by the committee of UTI

*** Dr : Dr's evaluation

起炎菌別臨床効果を Table 4 に示した。UTI 判定でみると、もっとも多く認められた *E. coli* は、*P. vulgaris* あるいは *S. epidermidis* との混合感染各 1 例を含む 22 例にみられ、Excellent 13 例 (59%)、Moderate 8 例 (36%)、Poor 1 例 (5%) であった。Poor の 1 例を除き *E. coli* は消失した。菌消失のみられなかった 1 例は、膀胱結石を基礎疾患とした急性膀胱炎で *P. vulgaris* との混合感染症例であるが、膿尿は改善し、*P. vulgaris* は消失したが *E. coli* は持続した症例である。4 例にみられた *K. pneumoniae* は *P. vulgaris* との混合感染 1 例と単独感染 3 例の症例で、Excellent 3 例 (75%)、Moderate 1 例 (25%) で全症例で尿細菌は陰性化した。*Serratia* は 3 例

にみられ、いずれも前立腺肥大を基礎疾患とした慢性膀胱炎で、Moderate 1 例、Poor 2 例で、Moderate の 1 例は膿尿も改善し、尿細菌も陰性化した。Poor の 2 例は膿尿、尿細菌とも不変であった。*P. vulgaris* の 2 例は *K. pneumoniae* あるいは *E. coli* との混合感染各 1 例で、*P. vulgaris* はいずれも消失し、Excellent 1 例、Poor 1 例であった。Poor の例は前述の *E. coli* との混合感染例である。*E. aerogenes* 2 例、*P. morgani*、*S. aureus* の各 1 例はいずれも Excellent であり、*P. mirabilis*、*C. freundii*、*S. epidermidis* の各 1 例は Moderate で、*S. epidermidis* の 1 例を除き尿細菌は陰性化した。*P. aeruginosa* の 1 例は萎縮膀胱を基礎疾患とした慢性腎盂腎炎で、膿尿、尿細菌

とも不変で Poor と判定された。

ii. 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果を Table 5 に示した。治療前に検出された延 39 株のうち 34 株が消失し、消失率 87% であった。内訳は *E. coli* 22 株中 21 株, *K. pneumoniae* 4 株中 4 株, *Serratia* 3 株中 1 株, *P. vulgaris*, *E. aerogenes* 各 2 株中 2 株, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *C. freundii*, *S. aureus* 各 1 株中 1 株はいずれも消失したが, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* の各 1 株は消失しなかった。なお投薬後出現細菌は *S.*

epidermidis の 1 株のみであった。

iii. MIC との関係

治療前の分離菌延 39 株中 27 株について MIC を測定したが (Table 1, 2), *E. coli* 13 株では 2 株 (Case 12, 17) を除き, いずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 菌液接種) あるいは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 菌液接種) 以下で発育は阻止された。Case 12 は 200 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 菌液接種), Case 17 は 100 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 菌液接種) と高値を示していた。しかし臨床的にはいずれも起炎菌は消失し, UTI 判定で Excellent であった。

Table 5 Bacteriological response of cinoxacin classified by causative organisms

Organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *	No. of strains * appeared after treatment
<i>E. coli</i>	22	21 (95%)	1	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)		
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)		
<i>E. aerogenes</i>	2	2 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>Serratia</i>	3	1 (33%)	2	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	1
Total	39	34 (87%)	5	1

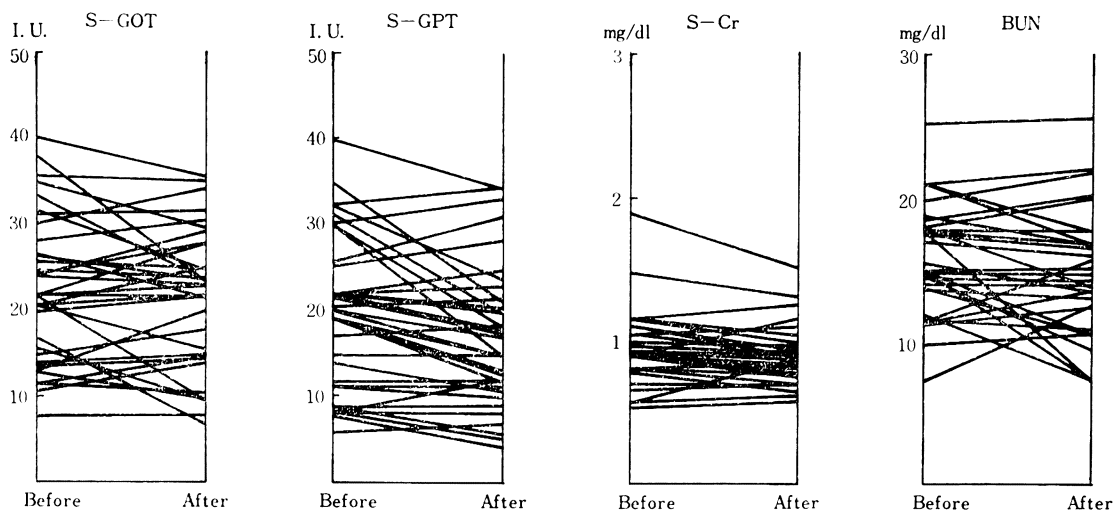
* Regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in cinoxacin treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size 10^8 cells/ml						Not done	Total	
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<			
<i>E. coli</i>	2/2	9/9					1/1	1/1					8/9	21/22
<i>K. pneumoniae</i>		1/1	3/3											4/4
<i>P. mirabilis</i>				1/1										1/1
<i>P. vulgaris</i>		1/1											1/1	2/2
<i>P. morganii</i>		1/1												1/1
<i>E. aerogenes</i>			2/2											2/2
<i>C. freundii</i>													1/1	1/1
<i>Serratia</i>										1/3				1/3
<i>P. aeruginosa</i>										0/1				0/1
<i>S. aureus</i>								1/1						1/1
<i>S. epidermidis</i>													0/1	0/1
Total	2/2 (100%)	12/12 (100%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)	2/2 (100%)			1/4 (25%)		10/12 (83%)	34/39 (87%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Fig. 1 Laboratory findings



その他の菌も含めて MIC と菌消失との関係を示したのが Table 6 で、MIC を測定しえた 27 株中 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 菌液接種) 以下の菌株は 23 株あり、いずれも菌は消失した。一方 *Serratia* 3 株、*P aeruginosa* 1 株はすべて 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 菌液接種) 以上であり、*Serratia* の 1 株を除き菌は存続した。

副作用

副作用は、自覚症状と主治医による他覚的所見、および投与前後に検査しえた 37 例について血液一般、S-GOT、S-GPT、Al-pase、BUN、S-Creatinine を検査し比較した。自・他覚所見ともに副作用と思われる症状は投与症例 53 例全例に認められなかった。また末梢血の赤血球数、ヘモグロビン値、白血球数の変動は顕著なものは認められなかった。肝機能検査で S-GOT、S-GPT 値の変動は Fig. 1 に示したが投与前後で著しく変動した症例も認めなかった。血清クレアチニン値および BUN も変動がみられず、腎機能にもほとんど影響がなかったものと思われる (Fig. 1)。

考案

急性単純性膀胱炎では、UTI 判定の Excellent、Moderate を有効とすると、100%の有効率であり、本剤の有用性を示すものと思われる。特に外来患者の第一選択としての使用価値は高いものであろう。

一方、複雑性尿路感染症においては、UTI 判定による有効率は 75%であったが、主治医による判定のうち Excellent、Good を有効とすると有効率は 57%といく

分低い値を示した。これはもともと基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対しては、抗菌剤で尿中細菌を減少させても、症状が消失しなかったり、再発したりすることのほかに、最近特に問題とされる *Serratia*、*Pseudomonas* などへの菌交代が原因^{6,7)}となっていると思われる。

細菌学的効果では、*E. coli* が認められた 22 例のうち膀胱結石を基礎疾患とした急性膀胱炎の 1 例を除き 21 例で消失し、*E. coli* に対しては特に優れた除菌効果を有しているものと考えられる。また、MIC の結果からも、*E. coli* に対しては高い抗菌力を有していることがうなずける。この他、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Proteus*、*Citrobacter* も投与後消失しており、しかも本剤が経口剤であることは、投与対象を拡大でき、使いやすい薬といえよう。

しかしながら、*Serratia* および *Pseudomonas* に対しては、ほとんど抗菌力を示さず、臨床症状も 1 例を除き改善されなかった。

副作用については、自・他覚所見ともにとくに認むべき症例はみられなかった。

以上より、本剤は、*Serratia*、*Pseudomonas* を起炎菌とする複雑性尿路感染症に対しては、その効果は期待できないが、*E. coli*、*Enterobacter*、*Klebsiella*、*Proteus* 等を起炎菌とする尿路感染症に対しては、安全で有用な薬剤であると考えられる。

文献

- 1) 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

2) 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

3) HOLMES, D. H.; P. W. ENSMINGER & R. S. GORDEE: Cinoxacin: Effectiveness against experimental pyelonephritis in rats. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6 (4): 432~436, 1974

4) 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

5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定 1974 年改訂) *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975

6) 原田 忠, 三浦邦夫: 尿路感染症における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の臨床使用経験. *薬物療法* 12 (2): 55~59, 1979

7) 石川 清, 高田 斉, 三浦邦夫, 原田 忠: 尿路感染症の起因菌とその薬物感受性. *秋医誌* 31: 57~60, 1979

CLINICAL STUDY ON CINOXACIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

TADASHI HARADA, KUNIO MIURA, OSAMU NISHIZAWA and SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

(Director: Prof. S. TSUCHIDA)

1) Cinoxacin was used in the treatment of urinary tract infections in 36 patients. Cinoxacin was orally administered 200 or 400 mg twice a day for 3 days to 20 patients with acute simple cystitis (A group) and 400 mg twice a day for 5 days to 16 patients with complicated urinary tract infection (B group).

2) Clinical responses to therapy in A group were excellent in 14 cases (70%) and moderate in 6 cases (30%). In B group, they were excellent in 6 cases (38%), moderate in 6 cases (38%) and poor in 4 cases (25%).

3) Neither side effect nor adverse reaction was observed in general conditions and in clinical laboratory findings.