

## Cinoxacin の体内動態と尿路感染症に対する臨床効果の検討

小野寺昭一・高坂 哲・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

新合成化学療法剤 Cinoxacin (CINX) を使用し、その吸収排泄に関する基礎的検討を行なうと共に、28名の尿路感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果について検討した。

血中濃度：腎機能正常な健康成人男子4名に本剤 400 mg を経口投与し、経時的に、投与後 6 時間まで血中濃度を測定した。測定は生物学的定量法と化学的定量法の 2 つの方法で行なった。血中濃度のピークは投与後 3～4 時間にあり、最高血中濃度の平均値は、生物学的定量法で  $8.1 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$ 、化学的定量法で  $10.6 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$  であった。また、内服後 6 時間まで十分な血中濃度が維持されていた。

尿中排泄：尿中排泄は血中濃度と同一の 4 名について測定した。本剤投与後 8 時間までの尿中回収率の平均値は生物学的定量法で  $44.0 \pm 5.8\%$ 、化学的定量法で  $68.8 \pm 7.4\%$  であった。

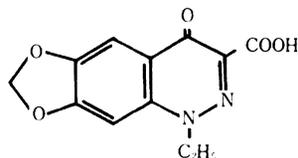
臨床成績：28名の尿路感染症患者（単純性尿路感染症 17 例、性器感染症 2 例、複雑性尿路感染症 9 例）に CINX を 1 日 400～800 mg、3 日から 14 日間投与した。その結果、単純性尿路感染症、性器感染症には 100%、複雑性尿路感染症には 56% の有効率で総合有効率は 85.7% であった。これらの症例のうちで、UTI 薬効評価基準で判定できた症例 17 例に対する有効率は、単純性膀胱炎に対しては 100%、複雑性尿路感染症に対しては 66.7% で、UTI 薬効評価基準による総合有効率は 88.2% であった。

副作用：全例に特記すべき副作用は認めなかった。

## 緒 言

Cinoxacin (以下 CINX と略す) は、米国 Eli Lilly 社で開発された経口用合成抗菌剤で、Fig. 1 のような構造式を有している。

Fig. 1 Cinoxacin



1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo  
[1,3]dioxolo-[4,5-g]cinnoline-3-  
carboxylic acid

主としてグラム陰性桿菌に対し、Nalidixic acid (NA) と同等の強い抗菌力を持ち、吸収・排泄の面では、NA に比し高い腎内濃度と尿中排泄が得られることから、尿路感染症治療剤として NA 以上の効果が期待されている。

今回、われわれは塩野義製薬より本剤の提供を受け、CINX

の吸収・排泄について基礎的検討を行なうとともに、泌尿器科領域の感染症に本剤を投与し、その臨床的検討を行なった。

## 吸収および排泄

## 1. 被験対象および実験方法

健康成人男子 4 名に CINX 400 mg を、軽食後 30 分で経口投与し、投与後 1 時間から 6 時間まで経時的に採血し、血中濃度を測定した。

同時に投与後 2 時間単位で 8 時間後まで採尿し尿中濃度を測定した。また尿量から尿中排泄量を測定し、各時間毎の尿中回収率を求めた。

CINX の測定は、*E. coli* X-161 を検定菌とした生物学的定量法と蛍光法による化学的定量法により行なった<sup>1)</sup>。

## 2. 結果

## a) 血中濃度

健康成人 4 名に CINX 400 mg を内服させた際の血中濃度は、Table 1 および Fig. 2, 3 に示すとおりである。生物学的定量法による成績では、血中濃度のピー

Table 1 Plasma levels of CINX after oral administration

## Microbiological assay

Dose & food	Volunteer	Time after administration (hours)					
		1	1.5	2	3	4	6
400 mg with food	1. H. T.	8.3	10.9	17.0	8.4	4.6	<3.0
	2. M. K.	5.1	4.9	6.0	18.6	14.1	6.6
	3. M. H.	<3.0	6.8	4.9	4.2	13.7	5.3
	4. A. M.	<3.0	5.5	4.3	<3.0	<3.0	<3.0
	Mean ± S. E.	3.35 2.04	7.03 1.35	8.05 3.00	7.80 3.99	8.10 3.48	2.98 1.74

μg/ml

## Fluorometric assay

Dose & food	Volunteer	Time after administration (hours)					
		1	1.5	2	3	4	6
400 mg with food	1. H. T.	9.1	13.2	22.3	10.4	6.4	2.2
	2. M. K.	5.3	6.3	6.7	20.3	16.3	8.3
	3. M. H.	3.9	4.8	5.5	6.9	14.9	6.2
	4. A. M.	5.0	6.3	5.4	4.7	3.4	3.1
	Mean ± S. E.	5.83 1.13	7.65 1.88	9.98 4.12	10.58 3.45	10.25 3.16	4.95 1.41

μg/ml

Fig. 2 Plasma levels of CINX

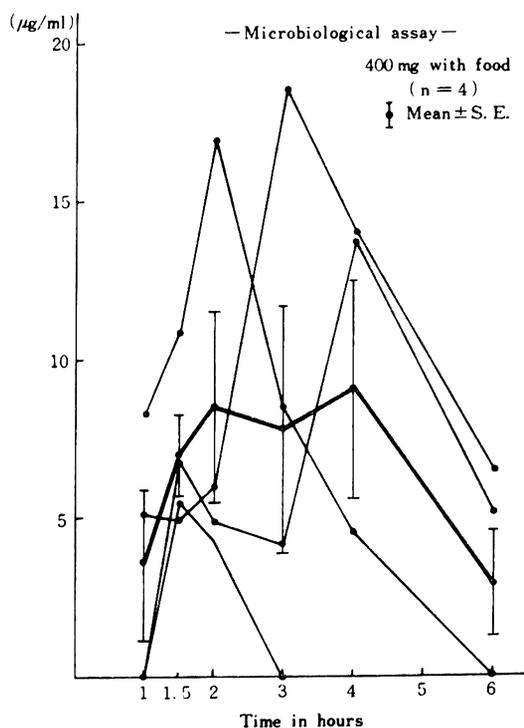


Fig. 3 Plasma levels of CINX

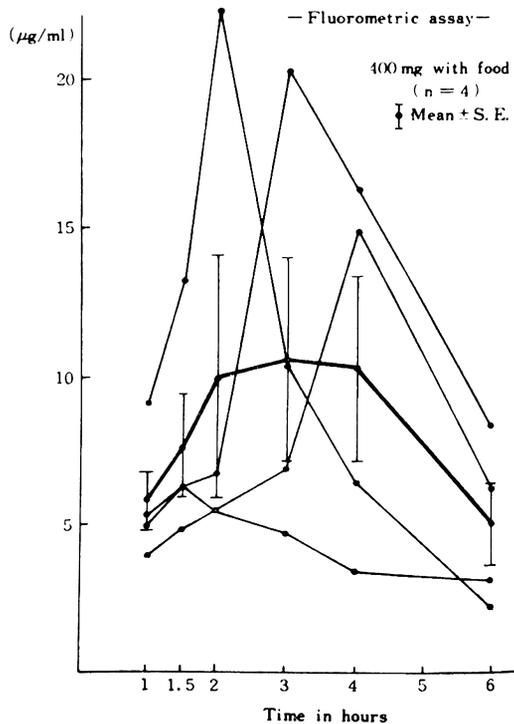


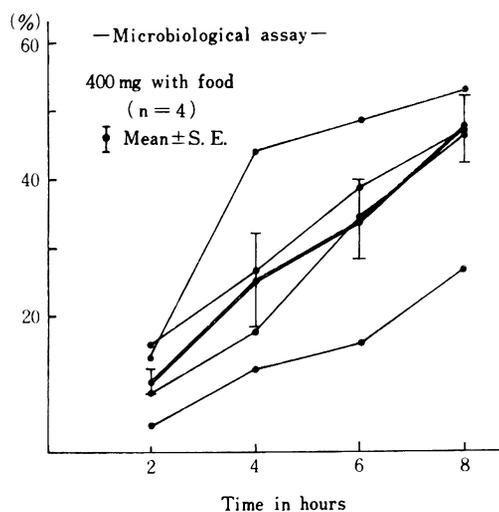
Table 2 Urinary excretion of CINX after single oral administration 400 mg with food  
Microbiological assay

Volunteer	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				Cumulative urinary recovery (%)			
	Time after administration (hours)				Time after administration (hours)			
	0~2	2~4	4~6	6~8	0~2	~4	~6	~8
1. H. T.	159	648	126	174	14.9	44.4	48.7	53.1
2. M. K.	160	329	233	349	4.0	12.5	16.1	27.0
3. M. H.	274	320	580	180	8.7	17.7	34.9	46.7
4. A. M.	281	279	440	251	16.0	26.6	38.7	49.3
Mean	218.5	394	344.8	238.5	10.90	25.30	34.60	44.0
$\pm$ S. E.	34.10	85.37	101.96	40.78	2.81	7.01	6.80	5.83

Fluorometric assay

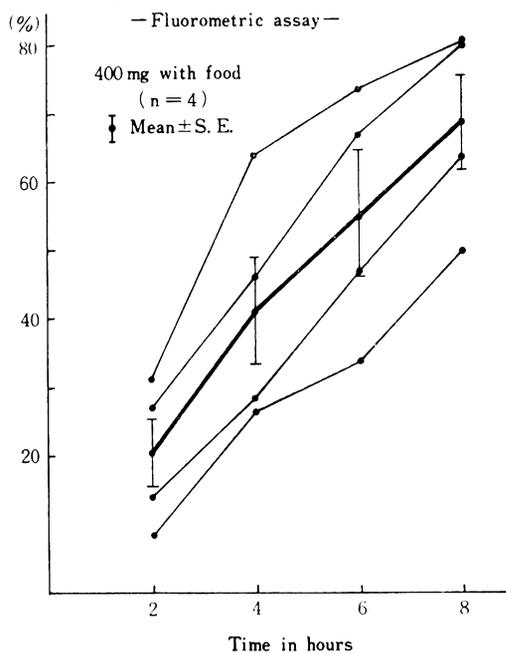
Volunteer	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )				Cumulative urinary recovery (%)			
	Time after administration (hours)				Time after administration (hours)			
	0~2	2~4	4~6	6~8	0~2	~4	~6	~8
1. H. T.	335	724	275	273	31.4	64.3	73.8	80.6
2. M. K.	341	699	473	517	8.5	26.5	33.9	50.0
3. M. H.	452	503	622	264	14.4	28.5	47.0	64.3
4. A. M.	475	509	752	315	27.0	46.3	67.0	80.4
Mean	400.8	608.8	530.5	342.3	20.33	41.43	55.43	68.83
$\pm$ S. E.	36.55	59.56	102.48	59.30	5.34	8.84	9.16	7.35

Fig. 4 Cumulative urinary recoveries of CINX



クは内服後4時間で平均 $8.1 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後でも $3.0 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ を認めた。しかしながら、Table 1, Fig. 2, 3からも明らかのように、血中

Fig. 5 Cumulative urinary recoveries of CINX



Time in hours

濃度のピーク値、ピーク時間ともに個体差が著しく、例えばピーク値で 5.5～18.6  $\mu\text{g/ml}$ 、ピーク時間、No. 4 で 1.5 時間後、No. 3 で 4 時間後と各被験者によるバラツキが認められた。

化学的定量法による測定値は、生物学的定量法に比し、血中濃度がやや高値に傾向を示したが、その推移は両定量法ともほぼ同じ傾向を示し、ピーク値で平均  $10.6 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$  であり、ピーク時間は投与後 3 時間に認められた。

#### b) 尿中排泄

血中濃度測定被験者に対し、尿中排泄も同時に測定し、8 時間までの尿中回収率を算定した。その結果は Table 2, Fig. 4, 5 に示したが、8 時間までの尿中回収率は生物学的定量法で 27.0～53.1%、化学的定量法では、50.0～80.6% であり、被験者 4 名の平均値は前者で  $44.0 \pm 5.8\%$ 、後者で  $68.8 \pm 7.4\%$  であった。また、尿中濃度は投与後 2～4 時間で最も高い濃度を示し、平均値は生物学的定量法で、 $394.0 \pm 85.4 \mu\text{g/ml}$ 、化学的定量法で  $608.8 \pm 59.6 \mu\text{g/ml}$  という値であった。

### 臨床的検討

#### 1. 対象および投与方法

対象は慈恵医大泌尿器科外来を訪れた尿路感染症の患者計 28 症例である。その年齢分布は 22 歳から 75 歳までで、女性 19 例、男性 9 例であった。疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎 16 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、急性前立腺炎 2 例、慢性複雑性膀胱炎 7 例、慢性複雑性腎盂腎炎 2 例であった。

投与方法は、1 回 200 mg～400 mg を 1 日 2 回、朝夕食後に投与し、投与期間は 3 日から 14 日間であった。なお、1 日投与量が 400 mg であったのは症例 15 のみで、他の 27 例は全例 800 mg 投与とした。

#### 2. 効果判定

効果の判定は、UTI 研究会薬効評価基準（第二版）<sup>2)</sup> に従って行なったが、投与日数、対象疾患、あるいは、細菌尿、膿尿の程度などで UTI 薬効評価基準の適用の不可能な症例については、主治医判定として次のような基準に従った。すなわち、自覚症状、膿尿、細菌尿の 3 項目のすべてが正常化したものを著効、何れか 2 項目が正常化あるいは改善したものを有効、その他の場合は無効として、著効、有効、無効の 3 段階に分けて評価した。

#### 3. 臨床成績

##### a) 単純性尿路感染症

症例は、急性膀胱炎 16 例、急性腎盂腎炎 1 例の計 17

例であり、ほとんどが女性の急性膀胱炎で占められていた (Table 3)。起炎菌は、*E. coli* が 12 例、*S. faecalis* が 1 例、*E. coli* と *S. epidermidis* の混合感染が 1 例であった。また、起炎菌の分離されない症例も含めた 17 例に対する主治医判定では、著効 9 例、有効 8 例と全例有効以上の成績が得られた。

##### b) 性器感染症

性器の感染症として、急性前立腺炎の 2 例に投与し、著効 1 例、有効 1 例と良好な成績が得られた (Table 3)。

##### c) 複雑性尿路感染症

対象は、複雑性膀胱炎 7 例、複雑性腎盂腎炎 2 例の計 9 例であり、何れも前立腺肥大症、前立腺癌、神経因性膀胱、腎結石、水腎症など、尿路に器質的な基礎疾患を有していた。分離された起炎菌も、*Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* など、薬効の得られにくい菌種が多かったが、主治医判定では 9 例中著効 1 例、有効 4 例、無効 4 例で有効率 56% という結果であった (Table 4)。

#### 4. UTI 薬効評価基準による総合臨床効果

全 28 症例のうち、UTI 薬効評価基準により判定可能であった単純性膀胱炎 11 例、複雑性膀胱炎 6 例に対する総合臨床効果を Table 5, 6 に示した。

単純性膀胱炎のうち、自覚症状が消失したもの 10 例 (90.9%)、膿尿が正常化したもの 9 例 (81.8%)、細菌尿の消失したもの 11 例 (100%) で、著効 8 例、有効 3 例となり有効率 100% という成績であった。

複雑性尿路感染症では、膿尿が正常化したもの 2 例 (33.3%)、細菌尿が消失したもの 2 例 (33.3%) で、著効 1 例、有効 3 例となり有効率 66.7% という成績が得られた。以上より、単純性、複雑性を合わせた、UTI 薬効評価基準により薬効評価可能な症例に対する総合有効率は 15/17, 88.2% という結果であった。

#### 5. 細菌学的効果

分離された起炎菌に対する細菌学的効果は Table 7 に示した。分離菌は、*E. coli* 16 株、*S. faecalis* 2 株で他は、*S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* がそれぞれ 1 株であった。細菌学的成績は、*E. coli* は 16 株全株に有効、*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* に対しても有効、他は無効で細菌学的有効率は 82.6% という成績であった。

#### 6. 副作用

副作用として、自覚的に特に異常を認めた症例は見られなかった。

Table 3 Clinical summary of simple UTI cases treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
			Dose mg X /day	Route			Species	Count	UTI	Dr	
1	23 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—
2	53 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Excellent	—
3	53 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	Excellent	Excellent	—
4	51 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	+ —	## ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	Moderate	Moderate	—
5	27 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	+ —	+ —	<i>S. faecalis</i> —	10 <sup>4</sup> —	Excellent	Moderate	—
6	55 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Excellent	Moderate	—
7	23 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	+ —	## —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Excellent	Excellent	—
8	53 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	Excellent	Excellent	—
9	60 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ —	## —	— —	— —		Moderate	—
10	58 F	Acute cystitis	400 X 2	p. o.	++ +	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Moderate	Moderate	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
			Dose mg × /day	Route	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr	
11	71 F	Acute cystitis	400×2	p. o.	5	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	—	Excellent	—
12	54 F	Acute cystitis	400×2	p. o.	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	—	Excellent	—
13	35 F	Acute cystitis	400×2	p. o.	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	Excellent	Excellent	—
14	22 F	Acute cystitis	400×2	p. o.	3	++ —	## ##	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	Moderate	Moderate	—
15	45 F	Acute cystitis	200×2	p. o.	7	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	—	Excellent	—
16	55 M	Acute cystitis	400×2	p. o.	7	++ —	## —	— —	— —	—	Moderate	—
17	26 F	Acute pyelonephritis	400×2	p. o.	7	+ —	## —	— —	— —	—	Moderate	—
18	44 M	Acute prostatitis	400×2	p. o.	6	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	—	Excellent	—
19	38 M	Acute prostatitis	400×2	p. o.	7	+ —	## ±	— —	— —	—	Moderate	—

\* Before treatment      \*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
 \* After treatment      \*\* Dr : Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
					Dose mg x /day	Route			Duration (day)	Species	Count	UTI	
20	69 M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-6	400 x 2	p. o.	14	++ +	Enterobacter Serratia Enterobacter Serratia	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor Poor	Poor	-
21	75 M	Chronic cystitis B. P. H.	-	G-4	400 x 2	p. o.	5	++ ++	P. aeruginosa -	10 <sup>4</sup> -	Moderate Moderate	Moderate	-
22	50 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	400 x 2	p. o.	5	++ +	E. coli Enterococcus	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Moderate Moderate	Moderate	-
23	70 M	Chronic cystitis B. P. H.	-	G-2	400 x 2	p. o.	5	++ -	S. faecalis S. faecalis	10 <sup>4</sup> 10 <sup>2</sup>	Moderate Moderate	Moderate	-
24	68 M	Chronic cystitis B. P. H.	-	G-2	400 x 2	p. o.	5	++ ++	-	-	-	Poor	-
25	69 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-4	400 x 2	p. o.	7	++ -	-	-	-	Moderate	-
26	75 M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-2	400 x 2	p. o.	14	++ ++	-	-	-	Poor	-
27	63 F	Chronic pyelonephritis rt-Nephrolithiasis	-	G-3	400 x 2	p. o.	5	++ +	Klebsiella Klebsiella	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor Poor	Poor	-
28	46 F	Chronic pyelonephritis rt-Hydronephrosis	-	G-3	400 x 2	p. o.	7	++ -	E. coli -	10 <sup>5</sup> -	Excellent Excellent	Excellent	-

\* Before treatment  
\* After treatment  
\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
Dr : Dr's evaluation

Table 5 Overall clinical efficacy of CINX in acute simple cystitis

400 mg×2/day, 3 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	8	1	1	1						11 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		10 (90.9%)			1 (9.1%)			0			Case total 11
Efficacy on pyuria		9 (81.8%)			1 (9.1%)			1 (9.1%)			
	Excellent	8 (72.7%)			Overall effectiveness rate 11 / 11 (100%)						
	Moderate	3									
	Poor	0									

Table 6 Overall clinical efficacy of CINX in complicated U. T. I.

400 mg×2/day, 5 days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		1	2 (33.3%)
Decreased	1			1 (16.7%)
Replaced		1		1 (16.7%)
Unchanged			2	2 (33.3%)
Efficacy on pyuria	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	Case total 6
	Excellent	1 (16.7%)		Overall effectiveness rate 4 / 6 (66.7%)
	Moderate	3		
	Poor	2		

Table 7 Bacteriological response to CINX in UTI cases

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	16	16 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
<i>Klebsiella</i>	1	0	1
<i>Enterobacter</i>	1	0	1
<i>Serratia</i>	1	0	1
Total	23	19(82.6%)	4

\* Persisted : regardless of bacterial count

## 考 察

CINX は, cinnoline 環を有する合成化学療法剤で, NA に類似した構造式を持ち, 抗菌スペクトラムも NA に似た特徴を有している<sup>3-5)</sup>。すでに欧米では基礎的, 臨床的に多くの検討がなされその報告も多いが, 大きな特徴は, NA に比し高い尿中濃度が長時間持続するため<sup>3,4)</sup>, 尿路感染症に対する治療効果が NA より優れている点であろう<sup>5)</sup>。今回, われわれが行なった本剤の吸収・排泄に関する検討では, CINX の血中濃度は, 内服 3~4 時間後に 400 mg 投与で, 平均  $8.1 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$  (生物学的定量法) のピーク値を示し, 6 時間後でも  $3.0 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$  という高い値を示した。清水ら

は<sup>6)</sup>、NA 2 g を空腹時に経口投与した際の血中濃度のピーク値は、3例の平均で 6.7  $\mu\text{g/ml}$  であり、6時間後には 0.3  $\mu\text{g/ml}$  に減少したと報告し、また、上田ら<sup>7)</sup>は、同系統の薬剤である Pipemidic acid (PPA) 500 mg を経口投与した際の血中濃度のピーク値が 1.56~3.61  $\mu\text{g/ml}$  で、6時間後には測定限界 (0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下になったと報告している。この成績は、投与量に多少の開きがあるためそのまま比較はできないが、この系統の薬剤の dose response を考えれば、CINX は NA、PPA に比し高い血中濃度と持続時間が得られることは明らかである。この傾向は尿中排泄に関しても反映され、前述の清水らの NA 2.0 g 服用後の尿中回収率が6時間までで平均 9.4% であるのに対し、CINX は  $34.6 \pm 6.8\%$  と優れており、また、8時間後でも平均  $238.5 \pm 40.8 \mu\text{g/ml}$  の濃度が測定された。この成績は欧米での成績とほぼ同じものであり、同時に本剤が尿路感染症治療剤として適していることを示すものであろう。また、今回の吸収排泄の測定で興味ある問題は、各被験者毎に血中濃度、尿中濃度におけるピーク値、ピーク時間にかなりのバラツキが見られたことである。生物学的測定、化学的測定、何れの場合も同じようなバラツキのある値が見られたことより、測定法による影響とは考えにくく、その原因は不明である。ただ、CINX の研究会で各施設によってもバラツキが見られていること、あるいは COLLEEN<sup>8)</sup> らによる CINX の吸収排泄の実験でも同じような傾向が指摘されていることなどから、これは本剤の1つの特徴であるのかもしれない。

臨床的検討として、泌尿器科領域における尿路感染症 28例に本剤を1日 400~800 mg、3日から14日間投与して効果を観察した。その結果、単純性尿路感染症、性器感染症に 100% の有効率を、複雑性尿路感染症に対しては 56% という有効率が得られた。また、UTI 薬効評価基準で判定可能な 17 症例に対する成績では、単純性尿路感染症では 100%、複雑性尿路感染症では 66.7% という有効率であった。以上を総括すると、主治医判定による総合有効率は 85.7%、UTI 薬効評価基準による総合有効率は 88.2% という結果が得られた。この成績は、合成化学療法剤による尿路感染症の治療成績としてはかなり優れたものであり、同系統の他薬剤による尿路感染症の治療成績<sup>7,9,10)</sup> と比較しても優れた成績と思われる。しかしながら、本剤の抗菌スペクトラムがグラム陰性桿菌に限られていること、また、緑膿菌に対してはほとんど効果が期待できないことを考えれば、複

雑性尿路感染症患者に対する治療剤としては多少の不便さを感じざるを得ない。

細菌学的有効性については、*E. coli* がほとんどを占めていたため、*E. coli* 以外の菌種について細菌学的効果を論じることはさしひかえたい。しかし、本剤の抗菌力から考えて薬効が得られにくいと思われる *S. faecalis* や *P. aeruginosa* などの菌種に対しても有効という成績については、有効であった 2 症例とも、基礎疾患として前立腺肥大症を有する複雑性膀胱炎であり、本剤の投与中に膀胱洗浄を行なったことが治療成績 (薬効) に影響をおよぼしたと考えられ、本剤による直接的な効果ではないものと思われた。

副作用については、28 例中特記すべき所見が認められたものはなく、安全性については NA と同程度と考えられた。

## 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) 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) WICK, W. E.; D. A. PRESTON, W. A. WHITE & R. S. GORDEE: Compound 64716, a new synthetic antibacterial agent. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4(4): 415~420, 1973
- 4) GIAMARELLOU, H. & G. G. JACKSON: Antibacterial activity of cinoxacin *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 7 (5): 688~692, 1975
- 5) HOLMES, D. H.; P. W. ENSMINGER & R. S. GORDEE: Cinoxacin: Effectiveness against experimental pyelonephritis in rats. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6 (4): 432~436, 1974
- 6) 清水喜八郎, 奥住捷子, 熊田徹男: Pipemidic acid に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 23(9): 2717~2723, 1975
- 7) 上田 泰, 松本文夫, 齊藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 小林千鶴子, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 内浦玉堂, 橋本隆男, 香川景継: Pipemidic acid に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 23 (9): 2798~2807, 1975
- 8) COLLEEN, S.; K. -E. ANDERSSON & P. -A. MÅRDH: Studies on cinoxacin. 3. Concentrations of cinoxacin in serum, urine and tissues of urological patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 3: 579~584, 1977
- 9) 河村信夫, 大越正秋, 石川博義, 大原 憲: Pipemidic acid の泌尿器科領域における使用経験. *Chemotherapy* 23(9): 3020~3024, 1975
- 10) 鈴木恵三, 名出頼男, 阿曾五月: 尿路・性器感染症に対する Pipemidic acid (PPA) の基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 23(9): 3025~3038, 1975

## STUDY OF KINETICS *IN VIVO* OF CINOXACIN AND OF ITS CLINICAL EFFECT ON URINARY TRACT INFECTIONS

SHOICHI ONODERA, SATOSHI TAKASAKA and TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, Jikei University School of Medicine

(Director: Prof. T.MACHIDA)

Fundamental study was examined about absorption and excretion of cinoxacin (CINX), a newly synthesized chemotherapeutics, and its clinical effect in 28 patients with urinary tract infections was also evaluated.

Blood level : CINX (400 mg) was administered orally to 4 healthy male adults with normal renal function, on whom blood level of CINX was measured with time up to 6 hours after administration. The measurement comprised 2 methods, i. e. bioassay and chemical assay. Peak blood level was obtained 3 to 4 hours after administration, with mean maximal blood level of  $8.1 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$  for bioassay and  $10.6 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$  for chemical assay. Also, adequate blood level was maintained up to 6 hours after internal use.

Urinary excretion : Urinary excretion of CINX was evaluated on the same 4 subjects as for blood level, and mean urinary recovery rate was  $47.5 \pm 5.7\%$  for bioassay and  $68.8 \pm 7.4\%$  for chemical assay.

Clinical results : CINX was administered at daily doses of 400 or 800 mg for 3 to 14 days to 28 patients with urinary tract infections (17 with simple urinary tract infection, 2 with genital infection and 9 with complicated urinary tract infection). The results obtained made it clear that rate of effectiveness was 100% in simple urinary tract and genital infections, and 56% in complicated urinary tract infection, with total rate of effectiveness of 85.7%. In 17 of these cases, which could be judged by the criteria for evaluation of efficacy of antimicrobial agents on UTI, rate of effectiveness was 100% for simple cystitis and 66.7% for complicated cystitis with total rate of effectiveness of 88.2% according to that criteria.

Side effects : No particular side effects were observed in any of these 28 cases.