

Cinoxacin の基礎的・臨床的検討

岡田 敬司・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科教室

(主任：大越正秋教授)

米国 Eli Lilly 社で開発された Cinoxacin (CINX) について、健康成人を対象に 400 mg, 800 mg, 2,000 mg の 1 回投与を行ない、血漿濃度と尿中回収率を調べた。400 mg, 800 mg 投与は空腹時、食後投与を cross over で行ない、400 mg の空腹時投与では 2 時間後 18.1 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与では 6 時間後 8.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を得た。また尿中回収率は 10 時間まででそれぞれ 65% 前後で一致していた。800 mg 空腹時投与ではピーク値は 1 時間後で 33.5 $\mu\text{g/ml}$ 、800 mg 食後投与では 4 時間後 21.5 $\mu\text{g/ml}$ 、尿中回収率は 10 時間までで、空腹時投与で 74.0%、食後投与で 63.1% であった。

2,000 mg 投与では 3 時間後にピーク値 36.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中回収率は 6 時間までで 51.7% であった。さらに 2 時間毎に調べた尿沈渣で 2~4 時間、4~6 時間に各 1 名に尿中結晶を認めた。

つぎに連続流動培養法を尿路モデルとして用い、Nalidixic acid との抗菌力を比較したが差を認めなかった。

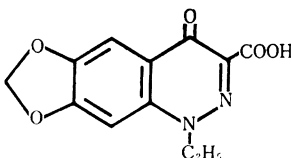
臨床効果は全 66 例について検討したが、そのうち UTI 薬効評価基準による判定を行なった急性単純性膀胱炎 29 例では有効率 97%、複雑性尿路感染症 18 例では有効率 61% であり、尿中細菌消失率もそれぞれ 89.2%、62.2% であり本剤が尿路感染症に有用であると考えられた。また副作用は軽い胃腸症状を呈したものが 5 例あり、そのうち 1 例は発疹と頭痛を伴っていた。

はじめに

キノロンカルボン酸系抗菌剤はすでにわが国でも 3 種類が市販されており、開発中のものもいくつかある。今回その一つである Cinoxacin (CINX) を使用する機会を得たので、泌尿器科領域において行なった基礎的、臨床的検討の結果を報告する。

本剤は米国 Eli Lilly 社で開発された経口用合成抗菌剤で Fig. 1 のような化学構造式を有する分子量 262.22 の物質であり、内服後大部分が尿中へ排出され、尿中濃度が長時間持続するとされている。また多くのグラム陰性桿菌に抗菌力を有するとされている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure



米国における通常投与量は 500 mg 1 日 2 回もしくは 250 mg 1 日 4 回とされているが、わが国では体重を考慮して 200 mg と 400 mg のカプセルがあり、通常投与量も 400 mg あるいは 200 mg を 1 日 2 回で検討した。

基礎的検討

1. 吸収・排泄について

まず本剤の血漿および尿中濃度の測定法について述べる。測定法には bioassay による方法と、chemical assay による方法がある。bioassay 法では一般的な cup plate, disc plate と agar well による方法があり、同一検体を使用しての濃度測定値を一覧表にして Table 1 に示した。本剤研究会の測定方法として agar well 法が用いられることになったので以後の bioassay は本法により行なった。

bioassay には検定菌として *E. coli* の変異株である *E. coli* X-161 を使用した。また、培地は ABM No. 3 (Difco) を使用した。

Table 1 Cinoxacin standard curve in microbiological assay

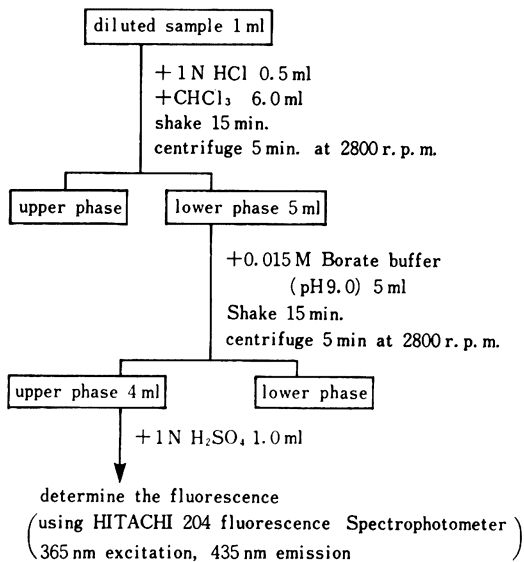
Method	Medium	Cinoxacin concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		40	20	10	5	2.5	1.25
Disc plate	M/20 P.Buffer(pH 7)	26.2mm	23.0mm	19.7mm	16.2mm	12.6mm	—
	Human plasma	23.8	19.4	15.0	—	—	—
	Monitrol-1	24.4	20.2	16.3	12.1	—	—
	Human urine	26.5	23.9	20.6	16.6	12.0	—
	Human urine $\times 11$	27.0	24.0	20.5	16.5	12.0	—
Agar well	M/20 P.Buffer	29.8	26.9	23.4	19.3	14.6	—
	Human plasma	27.0	23.3	19.0	14.0	—	—
	Monitrol-1	27.6	24.0	19.9	15.2	—	—
	Human urine	31.3	28.1	24.5	20.5	16.1	11.3
	Human urine $\times 11$	30.4	27.3	23.8	20.6	15.6	10.7
Cup plate	M/20 P.Buffer	29.4	26.3	22.9	19.4	15.5	11.5
	Human plasma	23.7	18.0	—	—	—	—
	Monitrol-1	25.4	21.5	17.2	—	—	—
	Human urine	30.7	27.6	24.4	21.1	17.8	14.3
	Human urine $\times 11$	28.3	25.6	22.6	19.4	16.1	12.5

Disc plate : Diameter 8 mm

Agar plate : Diameter 8 mm

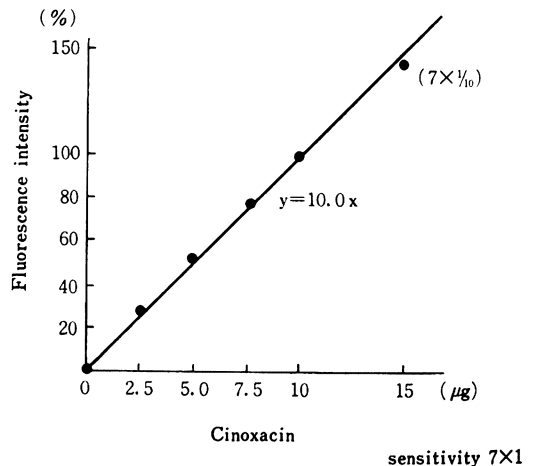
Volume 50 μl

Fig. 2 Fluorometric assay for cinoxacin



chemical assay 法では fluorometric assay による方法があり、測定方法を Fig. 2 に、standard curve を Fig. 3 に示した。この方法では血漿中 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の CINX を変動係数 3% 以内で定量でき、尿中濃度で

Fig. 3 Standard curve for cinoxacin analysis



は 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の CINX を変動係数 2% 以内で定量できる。また 0.2 から 10 $\mu\text{g/ml}$ の定量に対しては thin layer fluorometric assay による方法があり、その回収率は 92%、変動係数は約 5% である。

しかしながら、agar well 法による測定値と、chemical assay (主として野村総合研究所に測定を依頼した) による測定値では Table 2, 3, Fig. 4, 5 に示す

Table 2 Relationship of plasma level of cinoxacin between bioassay and chemical assay

No.	Dose (mg)	Food	Assay*	Time in hours						
				0	1	2	3	4	6	8
A	400	(-)	a	0	7.6	8.7	7.3	3	3	3
			b	0	13.0	14.3	11.1	4.6	1.1	0.2
B	400	(-)	a	0	4.8	12.2	10.5	6.4	3	3
			b	0	7.8	25.7	22.9	15.5	5.4	3.3
C	400	(+))	a	0	3	3	3	3	3	3
			b	0	1.4	1.7	3.3	5.8	5.0	1.3
D	800	(+))	a	0	6.3	9.5	7.0	9.2	4.9	3.8
			b	0	8.7	15.3	12.8	12.6	8.8	7.3
E	800	(-)	a	0	22.1	21.2	9.4	3.4	3	3
			b	0	36.6	26.2	15.3	7.8	1.6	0.9

* a : Bioassay

($\mu\text{g/ml}$)

b : Chemical assay

Table 3 Relationship of urinary level of cinoxacin between bioassay and chemical assay

No.	Dose (mg)	Food	Assay*	Time in hours				
				2	4	6	8	10
A	800	(-)	a	672	1,456	406	196	69
			b	842	1,343	362	125	101
B	400	(-)	a	445	826	287	106	47
			b	519	789	348	84	40
C	400	(+))	a	6	328	429	68	143
			b	28	316	363	202	142

* a : Bioassay

($\mu\text{g/ml}$)

b : Chemical assay

ように尿中濃度では比較的良好一致するものの、血漿中の濃度に関してはかなり異なった値がでた。すなわち agar well 法にくらべ chemical assay では4時間値まではかなり高値となる傾向が認められた。

つぎに健康成人に本剤の400 mg, 800 mg, 2,000 mg をそれぞれ1回投与し、血漿中濃度と尿中回収率を chemical assay で測定した結果について述べる。

i) 400 mg 1回投与試験

空腹時および食後30分投与を cross over で行なったが、食後投与の方は被検者が1名都合で参加できず、別の被検者が尿中排泄試験にのみ協力した。したがって空腹時投与3名(A, B, C)食後投与3名(A, B, D)で行なった。それらの結果は Table 4~7 に示すとおりであり、それぞれの平均をグラフ化したものが Fig. 6, 7 である。

空腹時投与では血漿中濃度のピーク値は投与2時間後で18.1 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与では6時間後に8.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し (Table 4, 5)、尿中回収率は10時間までで、いずれの場合も65%前後を示していた (Table 6, 7)。

ii) 800 mg 1回投与試験

この場合も空腹時および食後30分投与で2名(A, B)ずつ cross over で行なったが、食後投与において、尿中排泄試験にのみ参加するものが1名あったため、食後800 mg 投与群では尿中排泄率のみ3名で検討した(A, B, D)。これらの結果は Table 8~11 にまとめてある。これを400 mg 投与時と同様にグラフ化したものが Fig. 8, 9 である。Table 8, 9 のように、空腹時投与では血漿中濃度のピーク値は投与1時間後で33.5 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与では4時間後で21.5 $\mu\text{g/ml}$ で、400 mg, 800 mg 投与のいずれの場合も食事の影

響があらわれていると考えられる。

また Table 10, 11 に示すとおり尿中回収率は 10 時間までで空腹時投与の場合 74.0%, 食後投与の場合 63.1% であった。食後投与の場合は, 400 mg 投与の尿中回収率とよく一致している。

iii) 2,000 mg 1 回投与試験

Fig. 4 Plasma concentration of cinoxacin

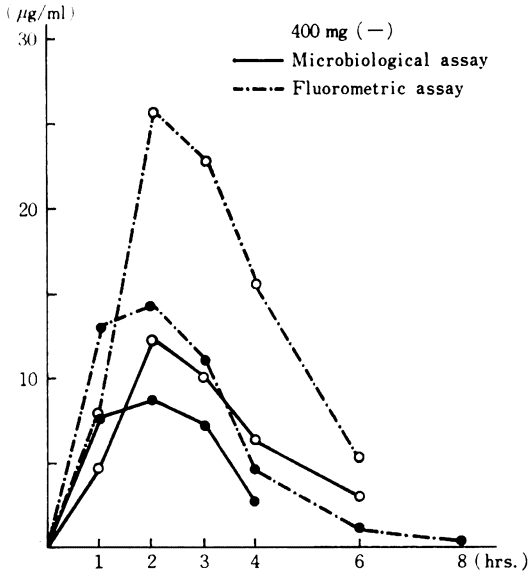


Table 4 Plasma levels of cinoxacin

Dose : 400 mg p.o., fasting

Volunteer		Time in hours					
Case	Weight (kg)	1	2	3	4	6	8
A	64	7.8	25.7	22.9	15.5	5.4	3.3
B	64	0.8	14.2	13.3	7.5	2.5	0.5
C	62	13.0	14.4	11.1	4.7	1.1	0.3
Mean		7.2	18.1	15.8	9.2	3.0	1.4
± S.D.		6.1	6.5	6.3	5.6	2.2	1.7

(µg/ml)

Table 5 Plasma levels of cinoxacin

Dose : 400mg p.o., non-fasting

Volunteer		Time in hours					
Case	Weight(kg)	1	2	3	4	6	8
A	64	0.1	1.3	0.1	3.9	10.9	10.4
B	64	1.5	1.7	3.3	5.8	5.0	1.3
Mean		0.8	1.5	1.7	4.9	8.0	5.9

(µg/ml)

Fig. 5 Urinary concentration of cinoxacin

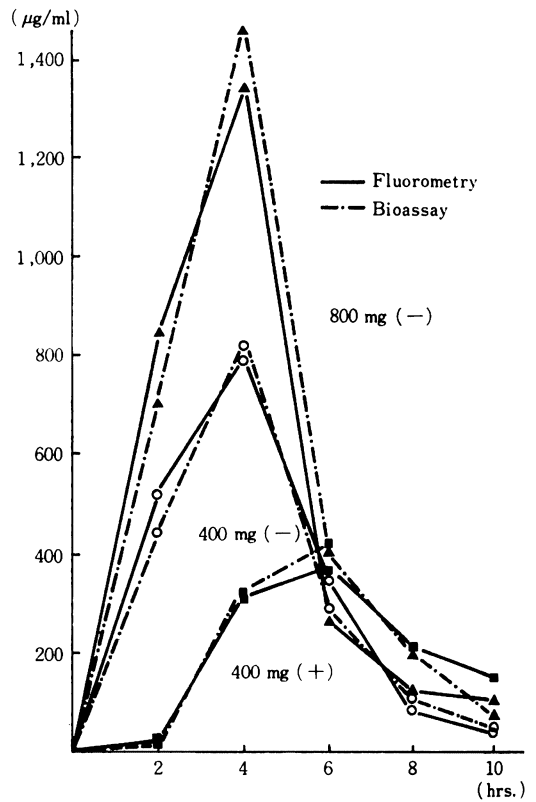


Table 6 Urinary excretion of cinoxacin Dose : 400 mg p. o., fasting

Volunteer		Time in hours						Total
Case	Weight (kg)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	0~10
A	64	mg	31.8	91.1	42.1	17.9	16.5	200.4
		%	8.0	22.8	10.5	4.5	4.1	50.0
B	64	mg	72.6	131.7	51.0	19.3	4.6	279.2
		%	18.1	32.9	12.8	4.8	1.2	69.8
C	62	mg	114.0	142.0	48.6	9.2	4.9	318.7
		%	28.5	35.5	12.2	2.3	1.2	79.9
Mean \pm S. D.		mg	72.8	121.6	47.2	15.5	8.7	266.1
			± 41.1	± 26.9	± 4.6	± 5.5	± 6.8	± 60.2
		%	18.2	30.4	11.8	3.9	2.2	66.5
			± 10.2	± 6.7	± 1.2	± 1.4	± 1.7	± 15.1

Table 7 Urinary excretion of cinoxacin Dose : 400 mg p. o., non-fasting

Volunteer		Time in hours						Total
Case	Weight (kg)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	0~10
A	64	mg	9.7	21.3	59.7	65.5	31.1	187.3
		%	2.4	5.3	14.9	16.4	7.8	46.8
B	64	mg	16.3	61.8	132.8	68.8	15.2	294.1
		%	4.1	15.5	33.2	17.2	3.8	73.5
D	73	mg	11.3	97.8	126.9	46.4	11.3	293.7
		%	2.8	24.5	31.7	11.6	2.8	73.4
Mean \pm S. D.		mg	12.4	60.3	106.5	60.2	19.2	258.4
			± 3.5	± 38.3	± 40.6	± 12.1	± 10.5	± 61.5
		%	3.1	15.1	26.6	15.1	4.8	64.5
			± 0.9	± 9.6	± 10.2	± 3.0	± 2.6	± 15.4

Fig. 6 Plasma level of cinoxacin

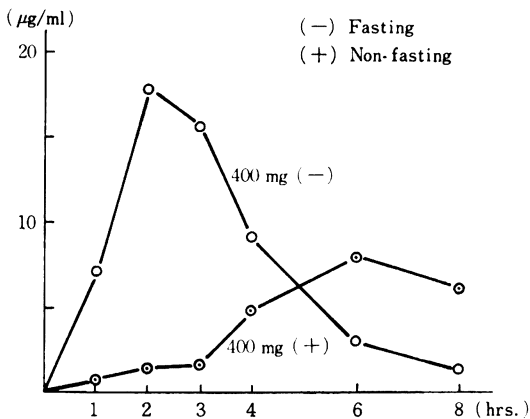


Fig. 7 Cumulative urinary recovery of cinoxacin

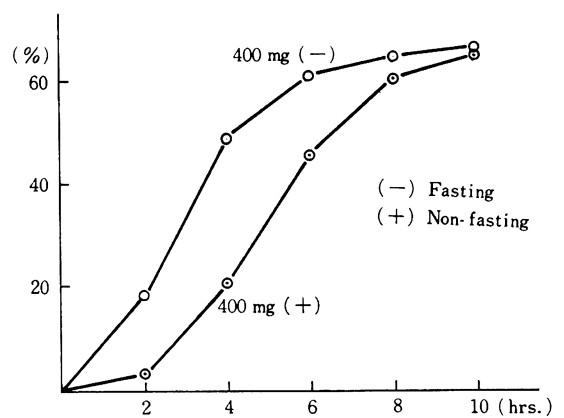


Table 8 Plasma levels of cinoxacin Dose : 800 mg p. o., fasting

Volunteer		Time in hours					
Case	Weight (kg)	1	2	3	4	6	8
A	68	30.4	27.9	12.7	7.5	2.1	0.6
B	72	36.6	26.2	15.4	7.8	1.6	1.0
Mean		33.5	27.1	14.1	7.7	1.9	0.8

($\mu\text{g/ml}$)

Table 9 Plasma levels of cinoxacin Dose : 800 mg p. o., non-fasting

Volunteer		Time in hours					
Case	Weight (kg)	1	2	3	4	6	8
A	68	8.7	15.3	12.8	12.6	8.8	7.3
B	72	0.4	2.2	23.4	30.3	10.2	4.2
Mean		4.6	8.8	18.1	21.5	9.5	5.8

($\mu\text{g/ml}$)

Table 10 Urinary excretion of cinoxacin Dose : 800 mg p. o., fasting

Volunteer		Time in hours						Total
Case	Weight (kg)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	0~10
A	68	mg	313.8	201.5	49.8	15.2	9.6	590.5
		%	39.2	25.2	6.2	1.9	1.2	73.8
B	72	mg	286.2	228.3	54.2	13.8	11.4	593.9
		%	35.8	28.5	6.8	1.7	1.4	74.2
Mean		mg	300.0	214.9	52.0	14.5	10.5	592.2
		%	37.5	26.9	6.5	1.8	1.3	74.0

Table 11 Urinary excretion of cinoxacin Dose : 800 mg p. o., non-fasting

Volunteer		Time in hours						Total
Case	Weight (kg)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	0~10
A	68	mg	163.1	203.1	69.3	75.3	55.1	566.4
		%	20.4	25.4	8.7	9.4	6.9	70.8
B	72	mg	14.5	291.4	92.2	50.3	36.9	485.9
		%	1.8	36.4	11.5	6.3	4.6	60.7
D	70	mg	8.0	136.4	187.0	95.2	34.7	461.3
		%	1.0	17.1	23.4	11.9	4.3	57.7
Mean \pm S. D.		mg	61.9	210.3	116.2	73.6	42.2	504.5
			± 87.7	± 77.8	± 62.4	± 22.5	± 11.2	± 55.0
		%	7.7	26.3	14.5	9.2	5.3	63.1
			± 10.9	± 9.7	± 7.8	± 2.8	± 1.4	± 6.8

Fig. 8 Plasma level of cinoxacin

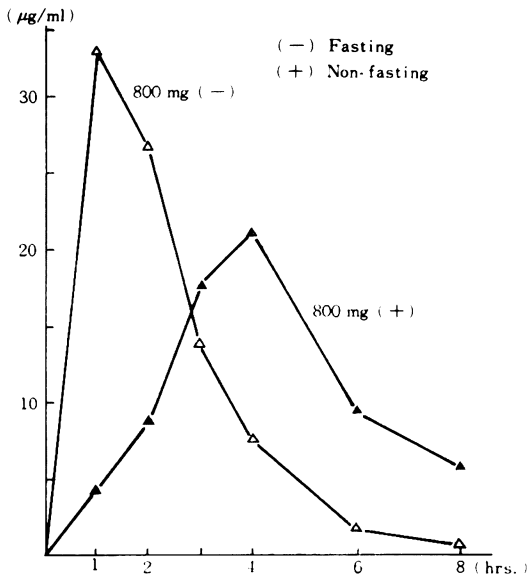


Fig. 9 Cumulative urinary recovery of cinoxacin

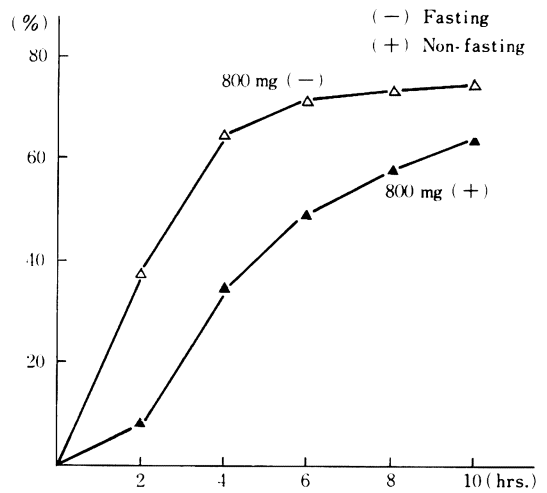


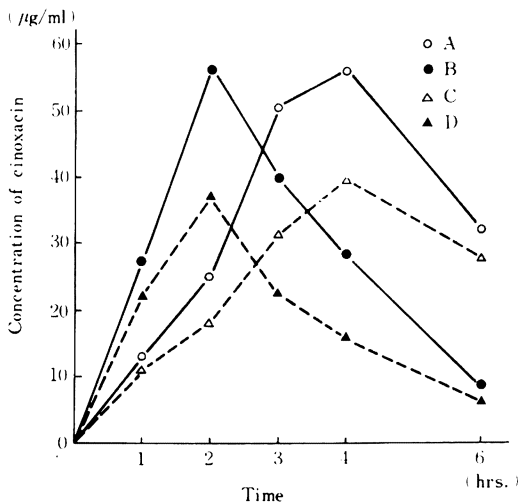
Table 12 Plasma levels of cinoxacin

Dose : 2,000 mg p.o., fasting

Volunteer	Time in hours				
	1	2	3	4	6
A	13.0	25.0	50.4	56.0	32.3
B	27.8	56.4	40.0	28.3	8.6
C	11.0	18.0	31.4	39.3	27.6
D	22.3	36.6	22.5	15.8	6.4
Mean	18.5	34.0	36.1	34.9	18.7
± S. D.	7.9	16.9	11.9	17.1	13.1

(µg/ml)

Fig. 10 Concentration of cinoxacin in plasma after single oral administration 2,000 mg



キノロンカルボン酸系抗菌剤は尿中への結晶析出が問題となる。そのため本剤の大量投与時の尿中結晶析出の有無を検討し、その時の血漿中および尿中濃度を測定した。またそれぞれの採血時間におけるBUN, creatinine, S-Ca, S-Mg 値の測定もあわせて行なった。今回はCINXの測定は野村総合研究所に依頼し、fluorometric assayにより行ない、われわれの施設では血漿中および尿中濃度の測定は行なわなかった。

血漿中濃度は Table 12 に、尿中濃度は Table 13 に示してある。いずれも空腹時投与であった。その際Bの2~4hの尿中には著明に、またCの4~6hの尿中にはごく少量の結晶析出を認めた。いずれの場合も血漿中濃度がピークになってからあとのものである。Table 12, 13 をグラフ化したものが Fig. 10~12 である。結晶の顕微鏡写真は Photo. 1, 2 に示しており、倍率は400倍である。また Photo. 3, 4 は尿採取直後の4検

Table 13 Urinary excretion of cinoxacin Dose : 2,000 mg p. o., fasting

Volunteer	Time (hr.)	Urine		Cinoxacin (mg/ml)	Cinoxacin (mg)	Excretion rate		
		Volume (ml)	pH			%	Total	
A	0~2	70	6.2	1.76	123	6.2	39.5%	
	2~4	60	5.9	6.78	407	20.4		
	4~6	65	—	3.96	257	12.9		
B	0~2	200	5.8	1.98	396	19.8	56.4%	
	2~4	90	6.1	5.64	508	25.4		
	4~6	70	—	3.19	223	11.2		
C	0~2	160	6.1	1.59	254	12.7	50.0%	
	2~4	130	6.3	2.94	382	19.1		
	4~6	120	—	3.03	364	18.2		
D	0~2	150	5.6	3.46	519	26.0	60.8%	
	2~4	160	6.2	3.20	512	25.6		
	4~6	170	—	1.08	184	9.2		
Mean ± S. D.							51.7%	±9.3

Table 14 Serum analysis of volunteers after oral administration of cinoxacin 2,000 mg

Volunteer	Time (hr.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Ca ⁺⁺ (mEq/l)	Mg ⁺⁺ (mEq/l)
A	1	19	1.1	5.3	2.4
	2	21	1.1	5.3	2.4
	3	20	1.1	5.4	2.5
	4	19	1.2	5.4	2.4
	6	18	1.2	5.1	2.4
B	1	11	0.9	5.3	2.3
	2	12	0.9	5.0	2.2
	3	11	0.9	5.2	2.2
	4	11	1.0	5.1	2.2
	6	12	1.0	4.8	2.3
C	1	13	0.9	5.2	2.3
	2	13	0.9	5.1	2.3
	3	12	0.8	5.2	2.3
	4	12	0.9	5.4	2.3
	6	11	1.0	5.1	2.3
D	1	13	0.9	5.1	2.5
	2	13	0.9	5.3	2.5
	3	21	2.6	4.9	2.3
	4	13	0.9	5.4	2.4
	6	13	1.0	5.2	2.4

Fig. 11 Excretion of cinoxacin in urine after single oral administration 2,000 mg

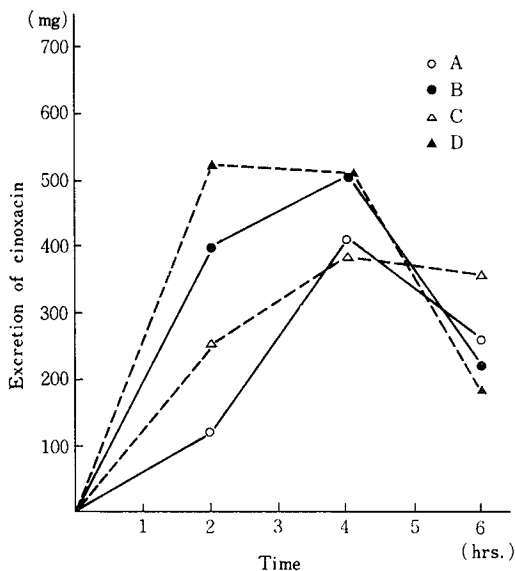


Fig. 12 Concentration of cinoxacin in urine after single oral administration 2,000 mg

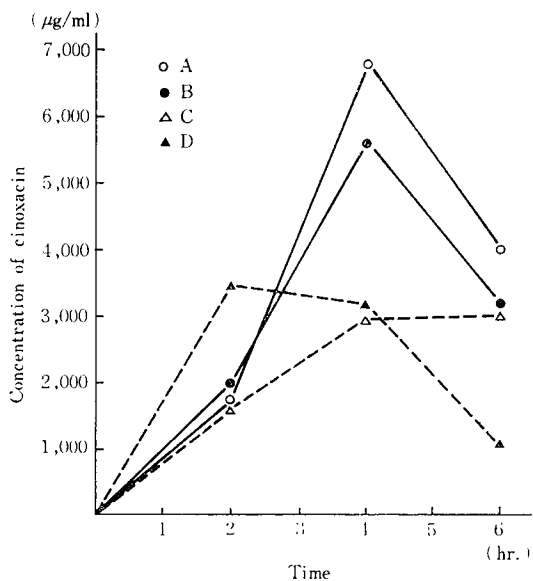


Photo. 1 Micrograph of crystals in urine from volunteers administered 2,000 mg of cinoxacin

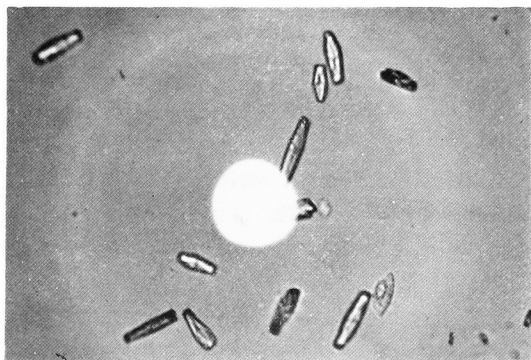


Photo. 2 Micrograph of crystals in urine from volunteers administered 2,000 mg of cinoxacin

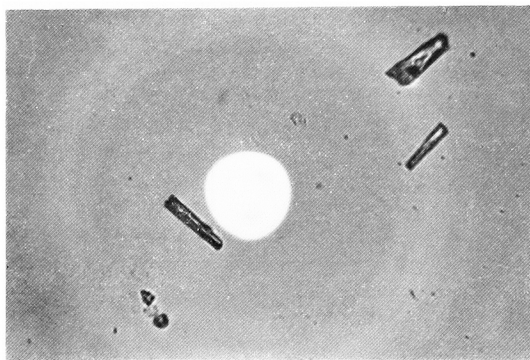


Photo. 3 Photograph of urine (2~4 hrs.) from volunteers after the administration of cinoxacin 2,000 mg (just voided)

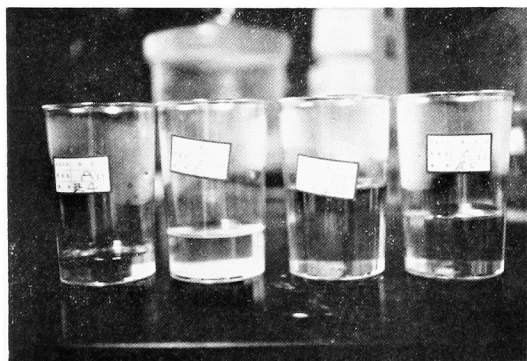


Photo. 4 Photograph of urine (2~4 hrs.) from volunteers after the administration of cinoxacin 2,000 mg (after 30 min.)

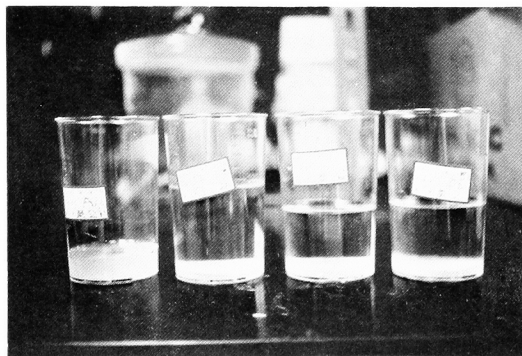
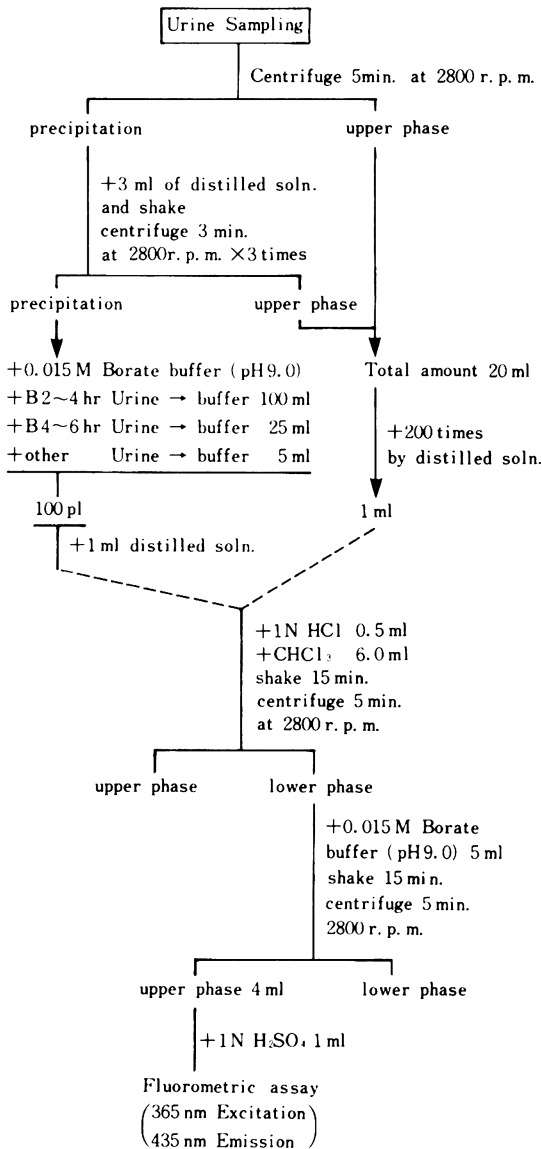


Fig. 13 Analysis method of urine



体と、そのあと 30 分室温に放置した尿の写真である。冷却されることによって結晶が析出してくるのがわかる。また Table 14 はそれぞれ volunteer の血清中 BUN, creatinine, Ca^{2+} , Mg^{2+} 値を測定したものであり、これからは D の creatinine 2.6 (再検値) 以外に異常を認めていない。つぎにそれぞれの尿検体 12 本に析出した沈澱物を fluorometric assay で検査した。方法は Fig. 13 に示してあり、結果は Table 15 に示すとおりであった。これからみると B の 2~4 h 尿に著明に沈澱の多いことがわかる。しかし C の 4~6 h 尿より

も B の 4~6 h 尿, D の 2~4 h 尿などの方が沈澱が多いが顕微鏡下では結晶を認めていない。つぎに尿中にみられた沈澱は, 12 検体の大部分のものは水で洗うことにより溶解消失したが, B の 2~4 h 尿では前記のように白色結晶沈澱が確認された。そこで尿試料自体の分析と同沈澱の検討を A (2~4 h) 尿試料を対照として行なった。まず尿分析の成績 (Table 16, 17) では, CINX の尿中排泄の多い 2~4 h 尿 (Table 17) ではそれに対応して尿中 Mg 濃度 (Table 16) が低下している傾向がみられた。Ca ではこのような対応はなかった。この間血中の Mg 濃度は変わっていなかった (Table 14)。

このことから尿中 Mg 濃度が何らかの形で尿中結晶に関連していると考えられた。B (2~4 h) 尿の尿沈澱を分析 (Table 18) してみると CINX の約 47% が Mg 塩の形であることが示された。これは CINX の尿排泄が多いため沈澱が多量に生じ尿中 Mg の方が不足したことによると考えられ、ついで Ca 塩の形で沈澱したと考えられる。したがって Ca, Mg 共存下では、まず Mg 塩として析出し、ついで Ca 塩が析出してくると思われる。分析の対照とした A (2~4 h) 尿では、沈澱は少なく CINX の 81% が Mg 塩であることが示された (Table 18)。

2. 抗菌力について

尿路モデルと考えられる連続流動培養装置 (Fig. 14) を用いて臨床分離 *E. coli* を対象に MIC 値を基準とした濃度で Nalidixic acid (NA) と CINX の抗菌力の比較を行なった。本装置の概要については著者の一人が第 19 回 ICAAC, 第 11 回国際治療などですでに報告²⁾しているため概略を記すにとどめる。左側の reservoir 中に veal infusion broth が入っており、定量ポンプで 1 時間あたり 20 ml の流量で右中央の vessel 中に流れ込む。vessel は容量 100 ml なので流量は 20% となる。overflow した broth は右下のフラスコに流れ込む。また vessel のまわりは 37°C の温水が灌流している。この vessel 内に臨床分離 *E. coli* を入れ定常状態 ($10^7/\text{ml}$) まで増殖した時、CINX もしくは NA をそれぞれの MIC の 16 倍, 64 倍, 256 倍量を vessel 内に入れ菌数の変化、および vessel 内の CINX もしくは NA の濃度を測定した。

Fig. 15 は CINX の濃度時間曲線であり、NA の濃度時間曲線もほぼ同じパターンの減少の仕方を示した。Fig. 16 は CINX, NA の経時的菌数変化を示したものである。これからみると vessel 中の薬剤濃度に対する菌数の減少の仕方も regrowth も同一系統の薬剤のためかほぼ同じパターンを描いていることがわかった。し

Table 15 Cinoxacin excretion in urine Dose : 2,000 mg p.o., : fasting

Volunteer	Time (hr.)	Urine volume (ml)	Supernatant volume (ml)	CINX in supernatant and washings (mg)	CINX in precipitate (mg)	CINX (mg/ml)	Total CINX (mg)
A	0~2	70	8.2	14.4	0.022	1.76	123
	2~4	60	8.3	56.3	0.023	6.78	407
	4~6	65	9.9	39.2	0.011	3.96	257
B	0~2	200	8.0	15.7	0.138	1.98	396
	2~4	90	8.0	30.6	14.5	5.64	508
	4~6	70	10.0	29.1	2.83	3.19	223
C	0~2	160	9.4	14.8	0.053	1.59	254
	2~4	130	10.5	30.2	0.735	2.94	382
	4~6	120	9.2	27.6	0.265	3.03	364
D	0~2	150	6.3	21.4	0.420	3.46	519
	2~4	160	9.5	28.9	1.49	3.20	512
	4~6	170	6.5	6.99	0.018	1.08	184

Table 16 Analysis of urine of volunteers after oral administration of cinoxacin 2,000 mg

(1) : Concentration

Volunteer	Time (hr.)	Urine volume (ml/2 hr.)	pH	Cinoxacin (mg/ml)	Ca (mg/dl)	Mg (mg/dl)	P (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
A	0~2	70	6.2	1.76	14.3	14.5	69	1,355	268
	2~4	60	5.9	6.78	10.4	0.7	92	1,600	236
	4~6	65	—	3.96	12.4	6.8	140	1,350	192
B	0~2	200	5.8	1.98	5.7	3.4	41	650	132
	2~4	90	6.1	5.64	6.4	0.5	83	635	128
	4~6	70	—	3.19	8.5	6.0	93	660	142
C	0~2	160	6.1	1.59	4.0	3.4	61	590	100
	2~4	130	6.3	2.94	3.0	0.4	42	453	69
	4~6	120	—	3.03	10.4	2.4	55	530	91
D	0~2	150	5.6	3.46	9.4	1.1	36	620	101
	2~4	160	6.2	3.20	7.2	0.9	43	635	102
	4~6	170	—	1.08	8.7	3.9	58	535	91

かしながら、ここでは図示していないが 256 倍 MIC では 64 倍 MIC とほぼ同様のパターンを示し、殺菌力はその濃度が余り高くなってでも無関係かと思われた。今後更に検討を加えたい。

臨床的検討

本剤を東海大学病院泌尿器科外来通院患者に投与し、その成績を検討した。CINX 400 mg から 1,600 mg を 1 日量として、外来通院患者 66 名に投与した (Table 19, 20)。効果判定は UTI 薬効評価基準に基づき行な

い、これとは別に主治医による判定も行なった。対象疾患は急性単純性膀胱炎 33 例、慢性膀胱炎 18 例、慢性腎盂腎炎 9 例、急性腎盂腎炎 3 例、淋菌性尿道炎 2 例、急性前立腺炎 1 例である。そのうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は 47 例で著効 29 例、有効 10 例、無効 8 例で有効率 83.0% であった。このうち急性単純性膀胱炎が 29 例あり、その有効率は 97% であった (Table 21)。また急性単純性膀胱炎の場合、検出菌の多くは *E.coli* で 25 株中 24 株消失、全菌株 37 株中 33 株、すなわち 89.2% が消失し、*S. epidermidis* 4

Table 17 Analysis of urine of volunteers after oral administration of cinoxacin 2,000 mg
(2) : Total amount excreted

Volunteer	Time (hr.)	Cinoxacin (mg/2 hr)	Ca (mg/2 hr)	Mg (mg/2 hr)	P (mg/2 hr)	Urea-N (mg/2 hr)	Creatinine (mg/2 hr)
A	0~2	123	1,001	1,015	4,830	949	188
	2~4	407	624	42	5,520	960	142
	4~6	257	806	442	9,100	878	125
B	0~2	396	1,140	680	8,200	1,300	264
	2~4	508	576	45	7,470	572	115
	4~6	223	595	420	6,510	462	99
C	0~2	254	640	544	9,760	944	160
	2~4	382	390	52	5,460	589	90
	4~6	364	1,248	288	6,600	636	109
D	0~2	519	1,410	165	5,400	930	152
	2~4	512	1,152	144	6,880	1,016	163
	4~6	184	1,479	663	9,860	910	155

Table 18 Analysis of sediments in urine(2~4 hr.)
of volunteers(A, B) after oral administration
of cinoxacin 2,000 mg

	A	B
Ash %	14.73	22.25
Ca content, %	0.22	0.98
Mg content, %	1.44	1.58
Cinoxacin content, %	40	75
Mg % calculated as (cinoxacin) ₂ Mg	1.78	3.34

Fig. 14 Continuous flow culture system

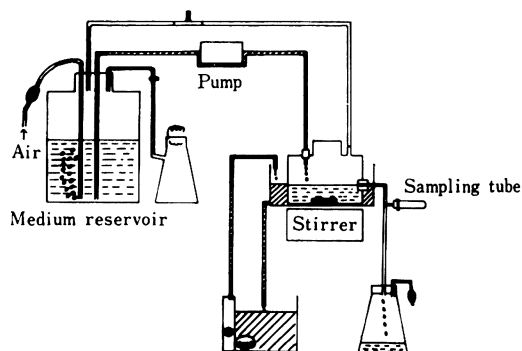


Fig. 15 Concentration of cinoxacin in the vessel
with *E. coli* (MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$)

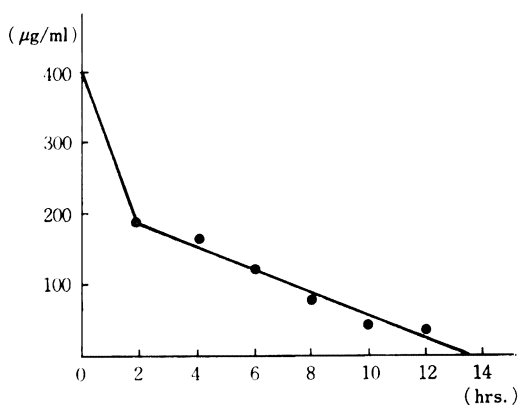


Fig. 16 *E. coli* (MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ to cinoxacin
and nalidixic acid)

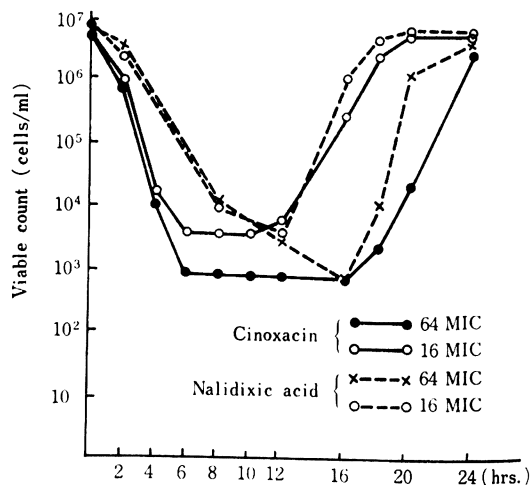


Table 19 Clinical summary of simple U. T. I. cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Pain on * urination	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Dose (mg X /day)	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	21 F	A. S. C.	400 X 2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
2	17 F	A. S. C.	400 X 2	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
3	23 F	A. S. C.	400 X 2	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
4	31 F	A. S. C.	400 X 2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁵ 10 ³	Moderate	Good	—
5	66 F	A. S. C.	400 X 2	4	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
6	21 F	A. S. C.	400 X 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
7	52 F	A. S. C.	400 X 2	7	+ —	— ++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ³ 10 ⁵	Not evaluated	Unknown	Stomatitis (4th day)
8	33 F	A. S. C.	400 X 2	3	++ —	## +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁸	Moderate	Good	—
9	45 F	A. S. C.	400 X 2	3	## +	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Moderate	Good	—
10	37 F	A. S. C.	400 X 2	3	## ++	+ ++	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁸ 10 ⁵	Poor	Poor	—
11	62 F	A. S. C.	400 X 2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
12	32 F	A. S. C.	400 X 2	3	## ##	## +	<i>Corynebact. sp.</i> —	10 ⁵ —	Moderate	Good	—
13	33 F	A. S. C.	400 X 2	4	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Pain on * urination	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
14	38 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	++ —	<i>E. aerogenes</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
15	20 F	A. S. C.	400 × 2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
16	44 F	A. S. C.	400 × 2	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
17	16 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i>	10 ⁷ 10 ³	Moderate	Good	—
18	24 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> B-Group <i>Streptococcus</i>	10 ⁶ 10 ²	Excellent	Excellent	—
19	40 F	A. S. C.	400 × 2	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	Excellent	Excellent	—
20	47 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	++ —	<i>E. aerogenes</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
21	59 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
22	29 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—
23	13 M	A. S. C.	400 × 2	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> <i>Candida</i> sp. <i>Corynebact.</i> sp	10 ³ —	Not evaluated	Excellent	—
24	78 F	A. S. C.	400 × 2	8(3)	+ +	++ ##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Not evaluated	Poor	—
25	26 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—
26	40 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Pain on urination*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
			Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	UTI	Dr.	
27	51 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
28	40 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	## —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
29	32 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
30	38 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	Dry sensation
31	37 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	## —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
32	43 F	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	+ —	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
33	30 M	A. S. C.	200 × 2	3	+ —	## —	<i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i>	10 ²	Not evaluated	Excellent	—
34	72 F	A. S. P.	400 × 4	3	## +	## +	<i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	Not evaluated	Good	—
35	44 F	A. S. P.	800 × 2 400 × 2 400 × 1	8 26 20		## —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Not evaluated	Excellent	Nausea Stomach discomfort (7th day)
36	35 F	A. S. P.	800 × 2	10		## —	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Not evaluated	Excellent	—
37	54 M	Acute prostatitis	400 × 2	3		+ —	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>β-Streptococcus</i>	10 ² 10 ⁵	Not evaluated	Poor	—
38	20 M	Acute urethritis (gono)	400 × 2	3			<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	+ +	Not evaluated	Poor	—
39	53 M	Acute urethritis (gono)	400 × 2	3			<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	+ +	Not evaluated	Poor	—

* Before treatment After treatment

**UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 20 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
					Dose mg × /day	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
40	24 M	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	800 × 2	4	± —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ²	Not evaluated	Good	—
41	73 F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-6	400 × 4 400 × 3	3 5	## +	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁷ 10 ⁵	Moderate	Good	—
42	46 M	C. C. C. B. P. H.	—	G-6	400 × 3	5	## ##	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁷ 10 ³	Moderate	Excellent	—
43	39 F	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	400 × 3	5	+ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	—
44	82 M	C. C. C. V. U. R.	+	G-1	400 × 3	5	## ##	<i>S. faecalis</i> —	10 ²	Not evaluated	Poor	—
45	66 M	C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-5	400 × 3	5	## ##	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ³ 10 ⁷ 10 ²	Poor	Poor	—
46	61 F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	400 × 2	5	+ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ³	Poor	Good	—
47	82 M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-6	400 × 2	14	## —	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. amitratus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ³ 10 ⁵	Moderate	Good	—
48	53 F	C. C. C. Bladder diverticulum	—	G-4	400 × 2 Medication stop	2	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	Not evaluated	Unknown	Rash Headache Stomachache (2nd day)
49	84 F	C. C. C. Bladder diverticulum	—	G-4	400 × 2	5	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	Moderate	Good	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
					Dose mg × /day	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
50	78 M	C. C. C. B. T.	—	G-6	400 × 2	5	++ ±	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebact. sp.</i> <i>Candida sp.</i> <i>Corynebact. sp.</i> <i>E. coli</i>	10 ³ 10 ³ 10 ² 10 ²	Not evaluated	Fair	—
51	61 M	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	400 × 2	5	## —	<i>Corynebact. sp.</i>	10 ²	Not evaluated	Good	—
52	78 M	C. C. C. Inflammation of prostatic bed	—	G-2	400 × 2	5	++ —	—	—	Not evaluated	Good	—
53	81 F	C. C. C. B. T.	—	G-6	400 × 2	5	++ ++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Poor	—
54	25 M	C. C. C. Urethral stricture	—	G-6	400 × 2	5	++ —	<i>Enterobacter</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	Excellent	Excellent	—
55	56 F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	400 × 2	5	## —	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
56	23 M	C. C. C. Prostatic cancer	—	G-4	400 × 2	26	± ±	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Not evaluated	Poor	—
57	35 F	C. C. C. Vesical leukoplakia	—	G-4	400 × 2	5	+ —	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
58	81 F	C. C. P. V. U. R.	—	G-3	800 × 2	4	## +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	Not evaluated	Good	—
59	42 F	C. C. P. Renal stone	—	G-3	400 × 2 800 × 2	5 14	## +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁶	Poor	Poor	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect
		Underlying condition				Dose mg X /day	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr.	
60	49 F	C. C. P.	Renal stone	—	G-3	400 X 2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—
61	56 F	C. C. P.	V. U. R.	—	G-3	400 X 2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
62	58 F	C. C. P.	Renal stone	—	G-3	400 X 2	5	++	<i>K. oxytoca</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ² 10 ²	Moderate	Good	—
63	39 F	C. C. P.	Renal stone	—	G-6	400 X 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Poor	—
64	40 M	C. C. P.	Urethral stricture	—	G-3	400 X 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
65	14 F	C. C. P.	V. U. R.	—	G-3	400 X 2 Medication stop	22	—	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Not evaluated	Poor	Anorexia Stomach-discomfort B. W. 3 kg ↓
66	32 F	C. C. P.	V. U. R.	—	G-6	400 X 2 400 X 1	31 10	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	Poor	—

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

Table 21 Overall clinical efficacy of cinoxacin in acute simple cystitis
200~400 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	E eliminated	15(8)			1				1		25 (86%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (7%)
	Unchanged		1							1	2 (7%)
Efficacy on pain on urination		26 (90%)			1 (3%)			2 (7%)			Case total
Efficacy on pyuria		26 (90%)			2 (7%)			1 (3%)			
Excellent		23 (79%)			Overall effectiveness rate 28 / 29 (97%)						
Moderate		5									
Poor		1									

() : 200 mg×2/day

Table 22 Bacteriological response to cinoxacin in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	25	24(96.0%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1(50.0%)	1
<i>E. aerogenes</i>	2	2(100.0%)	0
<i>Corynebact. sp.</i>	2	2(100.0%)	0
<i>S. epidermidis</i>	4	2(50.0%)	2
<i>Candida sp.</i>	1	1(100.0%)	0
<i>γ-Streptococcus</i>	1	1(100.0%)	0
Total	37	33(89.2%)	4

* Persisted : regardless of bacterial count

株中 2 株が存続した (Table 22)。また投与後出現菌は 3 株ありいずれも *Streptococcus* であった (Table 23)。つぎに複雑性尿路感染症に対しては 18 例中 11 例有効 (有効率 61%) と好成績を示した (Table 24)。また UTI 薬効評価基準による群別の有効率を示したものが Table 25 である。カテーテル留置症例には 1 例しか投与しなかったため、経口剤としては比較的成绩が良かったのではないと思われる。Table 26, 27 は CINCX による検出菌の消失率と投与後出現菌を示したものである。これで見ると最も多いのが *E. coli* であるが、15 株中 7 株が存続している。また *S. faecalis* が 6 株中 5 株消失しているのが目につく。*P. mirabilis* は 4 株中 4 株消失しており、全体では 37 株中 23 株 62.2% の消失率であった。投与後出現菌では *Candida sp.*

Table 23 Strains* appearing after cinoxacin treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains
<i>α-Streptococcus</i>	1 (33%)
<i>γ-Streptococcus</i>	1 (33%)
B Group <i>Streptococcus</i>	1 (33%)
Total	3 (100%)

* : regardless of bacterial count

を除き、すべてグラム陽性球菌であることがわかる。

副作用は 66 例中 5 例に軽い胃腸症状が出現し、そのうち 1 例に頭痛と発疹を伴っていた。

考 案

1. 吸収・排泄について

最初に述べたように本剤の最も大きな特徴は吸収された後、その大部分が活性のまま尿中に排泄されることにある¹⁾。

NA は 1g 投与で血中濃度のピークは 2 時間後で 7 μg/ml 程度であるといわれ、尿中回収率は 6 時間までで 3~4% (bioassay), 10% (spectrophotofluorometric method) であるとされている³⁾。また、清水⁴⁾らは、Pipemidic acid (PPA) と NA の各 2g を cross over で健康成人 3 名に投与し、血中、尿中濃度を調べているが、PPA では空腹時 4 時間でピーク値 7.2 μg/ml、NA では 1 時間で 6.7 μg/ml を示している。ま

Table 24 Overall clinical efficacy of cinoxacin in complicated UTI
400 mg×2/day, 5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	6	1	2	9 (50%)
	Decreased			1	1 (6%)
	Replaced	1			1 (6%)
	Unchanged	2	1	4	7 (39%)
Efficacy on pyuria		9 (50%)	2 (11%)	7 (39%)	Case total 18
	Excellent	6 (33%)		Overall effectiveness rate 11 / 18 (61%)	
	Moderate	5			
	Poor	7			

Table 25 Overall clinical efficacy of cinoxacin classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0	0	0	0	
	2nd group (Post prostatectomy)	0	0	0	0	
	3rd group (Upper U. T. I.)	5 (28%)	3	1	1	80%
	4th group (Lower U. T. I.)	5 (28%)	2	1	2	60%
	Sub total	10 (56%)	5	2	3	70%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (6%)	0	0	1	
	6th group (No catheter indwelt)	7 (39%)	1	3	3	57%
	Sub total	8 (44%)	1	3	4	50%
Total		18 (100%)	6	5	7	61%

Table 26 Bacteriological response to cinoxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	15	8 (53.3%)	7
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>K. oxytoca</i>	1	0	1
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100.0%)	0
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100.0%)	0
<i>Corynebacterium</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>A. amitratus</i>	1	1 (100.0%)	0
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. aureus</i>	1	0	1
<i>Candida</i> sp.	1	1 (100.0%)	0
<i>S. faecalis</i>	6	5 (83.3%)	1
Total	37	23 (62.2%)	14

*Persisted : regardless of bacterial count

Table 27 Strains* appearing after cinoxacin treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	1 (25%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (25%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (25%)
<i>Candida</i> sp.	1 (25%)
Total	4 (100%)

* : regardless of bacterial count

た空腹時投与で尿中回収率は6時間までで、NAは9.4%、PPAは40.4%であったという。

またCINXと構造が非常によく似たMiloxacinでは、中川ら⁵⁾によれば空腹時投与(500mg)では2時間後11.9 µg/mlのピーク値を示し、食後投与では、

2時間後 5.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また尿中回収率は8時間までで 1.5~2.9% といわれている。

CINX の場合、400 mg 食後投与では3時間で 6.7 $\mu\text{g/ml}$ 、空腹時投与で 1.5 時間後に 9.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、800 mg 投与では2時間後に 19.2 $\mu\text{g/ml}$ を示すとされている¹⁾。また尿中回収率は 400 mg 投与で空腹時投与で6時間までで 51.1%、8時間までで 54%、食後投与では6時間までで 44.5%、8時間までで 52.0% とされている¹⁾。800 mg 投与では6時間までで 55.6%、8時間までで 59.7% とされている¹⁾。

一方 NA (500 mg) と CINX (400 mg) の cross over では、尿中回収率が6時間までで各々 6.3%、53.8%、PPA (500 mg) と CINX (400 mg) との cross over では、6時間までで各々 44.1%、48.6%ということである¹⁾。

尿中への代謝物としては free CINX が6時間までで 55.4% であるのに conjugated CINX は 29.3% に達する¹⁾。従って CINX は同系他剤にくらべて尿中への排泄が非常によく、尿中に高濃度に出てゆくことから、また血中濃度も比較的高くなるので、腎内濃度も上がり、尿路感染症には有効であろうと推察される。

我々の施設における CINX の 400 mg、800 mg 投与の血漿中濃度のデータは上記のものとかかなり差があるように思われたが、chemical assay によるためやや高値に出たと考えられ、尿中回収率は比較的良好一致しているように思われた。また 2,000 mg 投与時の血中濃度は、400 mg、800 mg 投与にくらべてかなり低い値であったことは今後の検討を要する問題と考えられる。

2. 抗菌力について

抗菌力については今回は特に MIC を測定せず尿路モデルとしての連続流動培養法を用いて NA と比較を行った。本剤は多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有するとされているが、MIC の測定結果からは NA とほぼ同じ抗菌力、抗菌スペクトラムを有すると考えられる¹⁾。

そこでより生体に近い尿路感染症のモデルとして連続流動培養法により、NA と CINX の MIC を基準とした臨床分離 *E. coli* に対する抗菌力をみたが、ほとんど差がないといってよかった。

これは MIC を基準にして尿中濃度が同じと考えたモデルとも考えられ、CINX のように尿中濃度が高くなるものではより有効性を発揮しうると考えられる。

また OTT⁶⁾ らは CINX と NA と Oxolinic acid を用い、人尿を用いたような実験を行っており (flow rate 6 ml/hour)、6時間、24 時間後に細菌数を検査し、またそれぞれの時間における菌の MIC を調べ、変

化はないとしており、我々の実験と同様な結果を得ている。

3. 臨床効果について

本剤の新薬シンポジウムは 1979 年東京において開催された⁷⁾。臨床効果は主治医効果判定 905 例、UTI 薬効評価基準による判定 650 例について行われ、UTI 判定では急性単純性膀胱炎に対して 94.9%、複雑性尿路感染症に対して 60.8% の有効率が示されたという。

また主治医判定では単純性尿路感染症に対して 92.1%、複雑性尿路感染症に対しては 61.4% の有効率を得ており、我々の施設における UTI 薬効評価基準⁷⁾ による有効率すなわち急性単純性膀胱炎に 97%、複雑性尿路感染症に 61% とよく一致しており、尿路感染症に対する経口薬剤として有用であると考えられる。

また尿中細菌の消失率についても急性単純性膀胱炎で 89.2%、複雑性尿路感染症で 62.2% と有効率によく一致した成績であった。

本剤の副作用については全 66 例中 5 例に軽い胃腸症状が認められ、そのうち 1 例は投与 2 日目に頭痛と発疹を訴えたが投与中断によりこれらの症状は消失した。また投与前後に末梢血、血液化学を調べた症例はごく少数であるが、本剤によると思われる検査値の異常は認められなかった。しかしながらキノロンカルボン酸系抗菌剤には、中枢神経系の副作用と思われるめまい、ふらつきなどの発現が報告されておられ⁸⁾、本剤投与時もアレルギーと共に十分注意を払う必要があると考えられる。

なお本系薬剤はその溶解度が pH によっては低いため、従来尿中結晶の析出が問題になっているので、とくにこの点につき検討した。

すなわち通常 1 回投与量の 5~10 倍にあたる 2g を投与してみたところ 2 例に結晶の析出をみた。ただし一般の通常量投与例では 1 例もみられなかった。今後なお注意を要する点であろう。

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) K. OKADA & M. OHKOSHI: *In vitro* study of antibacterial agents on mixed infections in a urinary tract model. 第 19 回 ICAAC & 第 11 回国際化療, Boston, USA, 1979, 10
- 3) 清水喜八郎, 原田敏雄, 島山正己, 国井正彦, 陣立恒雄, 山田栄八郎, 島田 馨: Nalidixic acid の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 12(5): 384~389, 1964
- 4) 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
- 5) 中川圭一, 鈴木達夫, 横沢光博: 新化学療法剤 AB-206 の健常人における第一相臨床試験. *Chemotherapy* 26

(S-4) : 267~270, 1978

6) OTT, J. L. & W. E. WICK : Comparative resistance development studies with cinoxacin, oxolinic acid, and nalidixic acid in human urine. 14th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., San Francisco, USA, 1974

7) 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

8) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋 : 尿路感染症に対する AB-206 の検討. *Chemotherapy* 26 (S-4) : 145~149, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF CINOXACIN (CINX) IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA and MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

The *in vitro* activity and antibacterial spectrum of cinoxacin (CINX), a quinollone synthetic antimicrobial agent, was found to be similar to that of nalidixic acid (NA), but its urinary excretion revealed higher values than that of NA. The mean cumulative urinary excretion rate of CINX during a 10 hr. interval was 65~70% in 400 mg and 800 mg oral administration and 51.7% in 2,000 mg during a 6 hr. interval. In four volunteers to whom 2,000 mg of CINX was administered, urine samples were taken every two hrs. and CINX crystals were found in the sediment in two of twelve samples.

Clinically, effective rate was 97% in 29 cases of acute simple cystitis, and 61% in 18 cases of chronic complicated urinary tract infection and efficacy on bacteriuria was found to have similar rate to its clinical effective rate respectively. The presence of demonstrable serum activity with high recovery in urine indicates CINX possesses desirable properties of an effective oral chemotherapeutic agent for urinary tract infections.