

尿路感染症に対する Cinoxacin の薬効評価

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼 男・新村 研 二・藤田 民 夫・置 塩 則 彦・浅 野 晴 好・山 越 剛

名古屋保健衛生大学泌尿器科

新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin の試験管内抗菌力を、*E. coli* 44 株、*K. pneumoniae* 20 株について検討した。対照として Nalidixic acid を用いた。Cinoxacin の MIC は Nalidixic acid と差がなく、*E. coli* でピーク値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* では 60% が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿路感染症 40 例に本剤を 1 日 400~800 mg 経口投与し、その成績と副作用を検討した。急性単純性膀胱炎には UTI 判定で 86%、主治医判定で 92% の有効率をみた。腎盂腎炎 3 例では全例が有効であった。慢性複雑性尿路感染症では 1 日 400~800 mg 投与で UTI、主治医判定共に 67% の有効率であった。

副作用として、自覚的には消化器系の異常をみたものが 5 例あったが、4 例は軽度であり、中止例は 1 例、2.5% であった。検査値の異常は、肝機能で 2 例、腎機能で 2 例認めたが、肝炎を合併した例を除けば、異常値を僅かに越えたもので、特に問題となるべき点はなかった。

本剤のキノロンカルボン酸系抗菌剤としての特長は、少量 (400~800 mg/日) で、十分満足すべき治療成績が得られた点である。

緒 言

Cinoxacin (CINX) は、近年米国 Eli Lilly 社において開発された新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤である。その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤の特長は、同系の Nalidixic acid (NA) に比較して、試験管内抗菌力はほぼ同等であるが、実験的尿路感染症においては NA に比して優れた効果を示し、その背景として、血中、尿中濃度が高いことがあげられている¹⁾。

今回我々は、CINX を塩野義製薬株式会社より提供を受け、グラム陰性桿菌に対する抗菌力と 40 例の尿路感染症に対する治療成績と副作用について検討を行なったので報告する。

In vitro 抗菌作用

1. 対象と実験方法

被検菌は、本剤の臨床検討症例からの分離菌と、昭和 53 年度 から 54 年度にかけて、我々の施設で尿路感染症から分離、保存したグラム陰性桿菌である。その内容は、*E. coli* 44 株と *K. pneumoniae* 20 株である。感受性測定方法は、日本化学療法学会標準法 (接種菌量 10^8 , 10^6 cells/ml) によった。対照薬剤として NA を使用した。

2. 成績 (Fig. 2~5)

(i) *E. coli*: 10^8 接種時の CINX の MIC のピーク値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。全 44 株中 36 株 (82%) が ≤ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、 >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性をみたものは 8 株 (18%) であった。NA も CINX と全く同様の抗菌力を示し、MIC のピーク値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、44 株中 36 株 (82%) が ≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、差は認めなかった (Fig. 2)。

10^8 接種とすると、両剤共に 1 管程度抗菌力が劣り MIC のピークは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であって、この濃

Fig. 1 Chemical structure

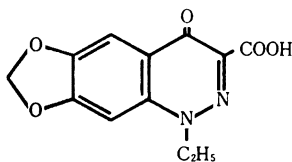


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CINX and NA (44 strains) 10^6 cells/ml

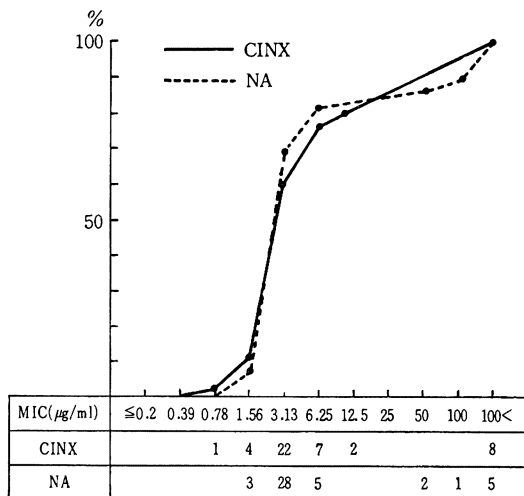
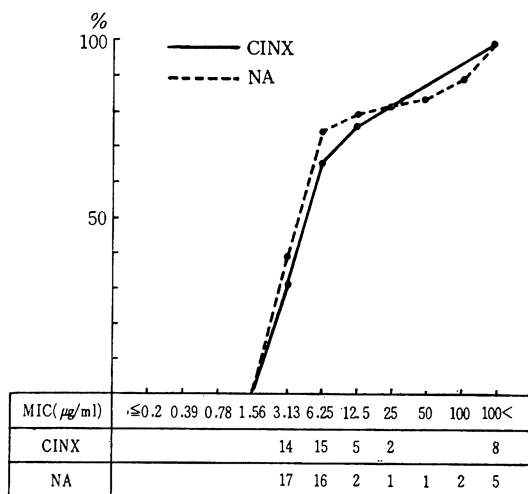


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CINX and NA (44 strains) 10^8 cells/ml



度で CINX は 29/44, 66%, NA では 33/44, 75% の菌の発育を阻止し, 差は認めなかった (Fig. 3)。

(ii) *K. pneumoniae*: CINX に対し 10^6 接種では, 20 株中 12 株 (60%), が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 8 株, 40% が ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。NA に対しては, 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したものは 11 株, 55% で, >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性であったものは 7 株, 35% で両薬剤間に抗菌力の差は認められな

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* to CINX and NA (20 strains) 10^6 cells/ml

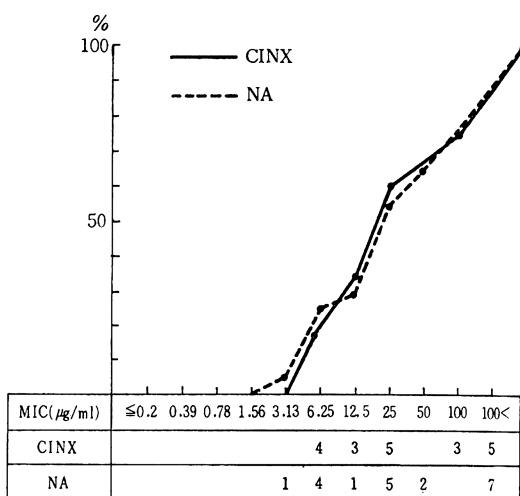
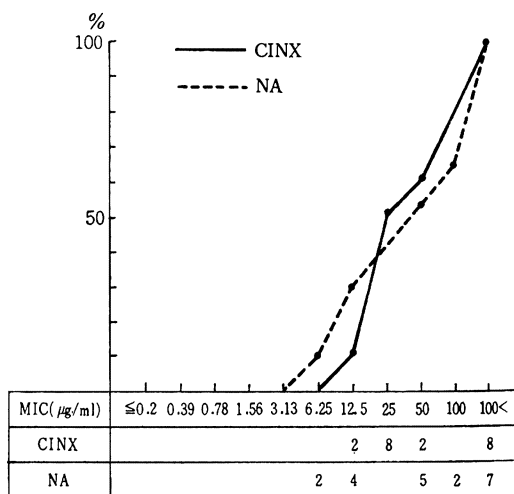


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* to CINX and NA (20 strains) 10^8 cells/ml



った (Fig. 4)。

10^8 接種とすると, やはり両剤共に 1 管程度抗菌力が劣り, CINX では 12 株 (60%) が 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の範囲があり, NA では 11 株 (55%) が 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 前の結果と同様に差がみられなかった (Fig. 5)。

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis ^{a)}	Treatment		Symptoms ^{b)}	Pyuria ^{b)}	Bacteriuria ^{b)}			Evaluation ^{c)}		Side effects
			Dose mg × /day	Duration (day)			Species	Count	MIC ^{d)}	UTI	Dr	
1	35 F	A. S. C.	400 × 2	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	400 —	Excellent	Excellent	GOT ↑
2	22 F	A. S. C.	400 × 2	3	++ ++	++ ##	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	>10 ⁷ >10 ⁷	>800 —	Poor	Poor	—
3	26 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ ++	+ ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ >10 ⁷	400 —	Poor	Poor	—
4	25 F	A. S. C.	400 × 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ —	N.D. ^{e)} —	Excellent	Moderate	—
5	32 F	A. S. C.	400 × 2	3	++ —	## —	<i>E. coli</i> GPB	10 ⁷ 10 ²	N.D. —	Excellent	Moderate	—
6	33 F	A. S. C.	400 × 2	8	++ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	N.D. —	Excellent	Excellent	—
7	30 F	A. S. C.	200 × 2	3	## —	## —	<i>E. coli</i> GNB	>10 ⁷ <10 ²	N.D. —	Excellent	Moderate	—
8	48 F	A. S. C.	200 × 2	4	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	6.25 —	Excellent	Moderate	—
9	27 F	A. S. C.	200 × 2	4	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	3.13 —	Excellent	Excellent	Stomach-ache
10	34 F	A. S. C.	200 × 2	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	N.D. —	Excellent	Excellent	—
11	50 F	A. S. C.	200 × 2	5	++ —	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	N.D. —	Moderate	Excellent	Nausea
12	22 F	A. S. C.	200 × 2	3	++ —	— —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	1.56 —	N.E. ^{f)}	Moderate	—
13	56 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	3.13 —	Excellent	Excellent	—
14	29 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	3.13 —	Excellent	Excellent	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms ^{b)}	Pyuria ^{b)}	Bacteriuria ^{b)}			Evaluation ^{c)}		Side effects
			Dose mg × /day	Duration (day)			Species	Count	MIC ^{d)}	UTI	Dr	
15	20 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ —	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	3.13 —	Moderate	Excellent	—
16	53 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	>10 ⁷ 10 ²	N. D. —	Moderate	Moderate	—
17	37 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	3.13 —	Excellent	Excellent	Constipation
18	69 F	A. S. C.	200 × 2	7	+ —	++ ±	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	3.13 —	Moderate	Excellent	—
19	37 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	3.13 —	Excellent	Excellent	—
20	67 F	A. S. C.	200 × 2	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	N. D. —	Excellent	Excellent	Stomach distress
21	48 F	A. S. C.	200 × 2	5	++ —	+ +	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	N. D. —	Moderate	Moderate	—
22	36 F	A. S. C.	200 × 2	7	++ +	+ ±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	>10 ⁴ 10 ⁴	N. D. —	Poor	Moderate	—
23	22 F	A. S. C.	200 × 2	8	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	N. D. —	Excellent	Excellent	—
24	48 M	A. S. C.	200 × 2	6	++ —	++ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	N. D. —	N. E.	Moderate	—
25	22 F	A. S. P.	400 × 2	14	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ <10 ⁶	N. D. —	N. E.	Moderate	—
26	27 F	A. S. P.	200 × 2	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷ —	N. D. —	N. E.	Excellent	—
27	49 F	A. S. P.	200 × 2	17	+ —	— —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	50 —	N. E.	Excellent	—

a) A. S. C. : Acute simple cystitis
A. S. P. : Acute simple pyelonephritis
d) Inoculum size : 10⁶ cells/ml

b) Before treatment
After treatment
e) Not done

c) UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation
f) Not evaluable

Table 2 Overall clinical efficacy of CINX in acute simple cystitis
200~400 mg×2/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on
Pyuria		Cleared	De-creased	Un- changed	Cleared	De-creased	Un- changed	Cleared	De-creased	Un- changed	bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	14(4)	2	2							18 (82%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (5%)
	Unchanged						1			2 (2)	3 (14%)
Efficacy on pain on urination		19 (86%)			1 (5%)			2 (9%)			Case total 22
Efficacy on pyuria		15 (68%)			2 (9%)			5 (23%)			
<div></div>	Excellent			14 (64%)			Overall effectiveness rate 19(4) / 22(6) (86%)				
<div></div>	Moderate			5							
<div></div>	Poor			3							

() : 400 mg×2/day

Table 3 Bacteriological response to CINX in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	24	20 (83%)	4
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
Total	25	21 (84%)	4

* Persisted : regardless of bacterial count

臨 床 的 検 討

1. 検 討 方 法

(A) 対 象

治療対象は、昭和53年10月から昭和54年6月までの間に、平塚市民病院および名古屋保健衛生大学泌尿器科の外来又は入院患者で、尿路感染症と診断した成人（16歳以上）で合計40例である。

疾患の内容は、急性単純性尿路感染症 27例（膀胱炎24、腎盂腎炎3）と慢性複雑性尿路感染症 13例（膀胱炎7、腎盂腎炎6）である。

性と年齢構成は、男性7人、女性33人で女性が男性の約5倍であり、年齢は20~73歳の範囲にあった。

(B) 投与方法・量・期間

投与方法は、総て経口投与で1カプセル200mgまたは400mgのものを用了。急性単純性症では、1日投与量が400~800mgで、いずれも2回に分けて原則として食後に与えた。全27症例のうち、1日400mg投与例が20例で、800mgが7例である。投与期間は

膀胱炎では3~8日であるが、腎盂腎炎では、5日が1例、14日が1例、17日が1例であった。

慢性複雑性症でも急性症と同じく、1日投与量は400~800mgであるが、内容をみると、800mgが8例、600mg（この例は分3）が1例、400mgが3例、200mg（この例は就寝前1回）が1例であって、800mg例が多い。慢性症では、病態が多様なので、投与期間も3~44日と短期からかなり長期間にわたって検討を試みた。なお全例において併用薬は用いてない。

(C) 効果判定

急性単純性症のうち膀胱炎と慢性複雑性症は、臨床検査項目、検査日時等のUTI薬効評価基準に合致したものは、同基準により効果を判定した²⁾。これ等のうち除外した例と、単純性腎盂腎炎は、総て主治医の判定によった。

2. 臨床成績 (Table 1~7)

(A) 急性単純性尿路感染症 (Table 1~3)

(i) 膀胱炎：症例の一覧はTable 1に示した。24症例のうち1例（症例12）は治療前膿尿が規定以下であり、また1例（症例24）は男性のため、UTI基準より除外した。この2例を除いた22例の総合効果は、Table 2に示したように、著効 (Excellent) 14、有効 (Moderate) 5、無効 (Poor) 3で、著効と有効を合わせた有効率は19/22 (86%)であった。個々の内容についてみると、細菌消失効果では、消失 (Eliminated) 18、減少 (Decreased) 1で、不変 (Unchanged) は3となり、消失と減少を合せた有効率は19/22、86%で総合有効率と同じであった。症状に対する効果は、

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CINO

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria ^{c)}	Bacteriuria ^{c)}		Evaluation ^{d)}		Side effects
				Dose mg × /day	Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr	
28	41 M	C. C. C. a) Prostatitis	G-4	400 × 2	5	++ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁷	Excellent	Excellent	GOT, GPT ↑ Hard stool
29	68 M	C. C. C. B. P. H.	G-1	400 × 2	5	++ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	Moderate	Moderate	BUN ↑
30	63 M	C. C. C. B. P. H.	G-4	400 × 2	12	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
31	73 M	C. C. C. Bladder neck contracture	G-4	200 × 2	11	+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	—
32	61 M	C. C. C. Urethral stricture	G-4	400 × 2	5	++ —	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Poor	—
33	51 M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	400 × 2	14	++ —	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁷	N. E. e)	Moderate	—
34	69 F	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	200 × 2	7	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	Excellent	Moderate	—
35	32 F	C. C. C. P. b) Nephrolithiasis	G-3	400 × 2	3	± +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	<10 ³ <10 ³	N. E.	Unknown	—
36	48 F	C. C. C. P. Hydronephrosis	G-3	400 × 2	10	— —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	N. E.	Moderate	—
37	42 F	C. C. C. P. Hydronephrosis	G-3	400 × 2	7	— —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁴	N. E.	Moderate	BUN ↑
38	34 F	C. C. C. P. Urinary tract anomaly	G-3	200 × 3 200 × 1	44 (12.4 g total)	— —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	N. E.	Moderate	—
39	30 F	C. C. C. P. V. U. R.	G-3	200 × 2	14	++ +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ⁴	N. E.	Poor	—
40	29 F	C. C. C. P. Nephrolithiasis	G-3	200 × 1	28	++ ++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ⁴	N. E.	Poor	—

a) C. C. C. : Chronic complicated cystitis

b) C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

c) Before treatment

After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr : Dr's evaluation

e) Not evaluable

Table 5 Overall clinical efficacy of CINX classified by type of infection
(UTI evaluation)

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (17%)		1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	5 (83%)	3		2	60%
	Sub total	6 (100%)	3	1	2	67%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		6 (100%)	3	1	2	67%

Table 6 Overall clinical efficacy of CINX classified by type of infection
(Dr's evaluation)

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (8%)		1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	5 (42%)		3	2	60%
	4th group (Lower UTI)	6 (50%)	2	2	2	67%
	Sub total	12 (100%)	2	6	4	67%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		12 (100%)	2	6	4	67%

Table 7 Bacteriological response to CINX
in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	10	7 (70%)	3
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1
Total	13	8 (62%)	5

* Persisted : regardless of bacterial count

消失 (Resolved) 19, 軽快 (Improved) 1, 不変 (Persisted) 2 で, 消失と軽快を合わせた有効率は

20/22, 91% であった。膿尿に対する効果は, 正常化 (Cleared) 15, 改善 (Decreased) 2, 不変 (Unchanged) 5 で, 正常化と改善を合せた有効率は, 17/22, 77% で, 細菌, 症状に対する効果より若干劣った。主治医の効果判定では, 24 例中著効 13, 有効 9, 無効 2 で有効率 22/24, 92% で UTI 判定基準による成績を上回った。

分離菌別の効果をみると (Table 3), 分離株 25 株のうち 24 株が *E. coli* で, 1 株が *K. pneumoniae* であった。*E. coli* では 20/24, 83% と 1 株の *K. pneumoniae* が消失し, 総合的には 21/25, 84% の菌消失率をみた。

Table 8 Clinical laboratory findings before and after CINX treatment

	RBC ($\times 10^4$)	Hb. (g/dl)		Ht. (%)		WBC		Differential								Platelet ($\times 10^4$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-p (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A													B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A

* B : Before
A : After

急性膀胱炎の症例のうち 12 例について、分離菌株（総て *E. coli*）の MIC を測定した。臨床効果との関係を見ると $\geq 400 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示したものは、3 株であったがこのうち 2 例が無効で、1 例は著効であった。他の 9 株は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ が 1 株、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ が 7 株、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ が 1 株と優れた感受性を示し、全例が有効であった。

投与量と臨床効果についてみると、1 日 400 mg が 18 例、800 mg が 6 例で、前者の有効率が UTI 判定で 15/16、94%（2 例除外）なのに対し、後者では 4/6、67% と投与量が多い症例の群の有効率が劣った。この成績は、800 mg 投与群は耐性菌による感染症 2 例がいずれも無効であったことと、症例数が少ないことから数値に差が出たものであって、症例を増せば当然 400 mg 投与群と同等またはそれ以上の効果が期待出来るはずであると思われた。

(ii) 腎盂腎炎：検討例がわずか 3 例であるが、1 日 800 mg 1 例、400 mg 2 例で、起炎菌の *E. coli* も消失ないし減少し、臨床症状も改善を認め、全例が有効であった。

(B) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 4~7)

全症例 13 の一覧は Table 4 に示した。UTI 基準に合致した症例はこのうち 6 例であった。除外 7 例のうち症例 No. 6, 12, 13 は、判定日時に効果判定を行なわなかったことにより、症例 No. 8, 9, 10, 11 は投与前の菌数又は膿尿が一定の基準に満たなかったことによりそれぞれ除外した。

UTI の群別有効率は Table 5 に示した 6 例中 5 例が単独感染の第 4 群に属するもので、1 例が第 1 群のものであった。総合成績は、著効 3、有効 1、無効 2 で有効率は 67% であった。

主治医判定を行なった 12 例の成績は Table 6 に示した。これによると著効 2、有効 6、無効 4 で、有効率 8/12、67% と率としては UTI 判定と同じ結果であった。

菌種別効果は Table 7 に示した。*E. coli* には 7/10、70%、*S. marcescens* には 1/2、50%、*P. aeruginosa* 0/1、0% で総合は 8/13、62% の菌消失率をみた。

3. 副作用

(A) 臨床検査値の異常 (Table 8~9)

投与前後の末梢血、肝機能、腎機能について検討を行なった症例は 9 例（全体の 9/40、22.5%）である。異

Table 9 Clinical abnormal values and follow-up

No.	Case	Clinical values	Follow-up
1	Acute No. 1,35 F	S-GOT 25.1→42.2	Not done
2	Chronic No.28,41 M	S-GOT 56.9→116.4	89.3 (2W)
		S-GPT 52.5→76.9	80.5 (2W)
3	Chronic No.29,68 M	BUN 15.5→20.4	Not done
4	Chronic No.37,42 F	BUN 13.5→21.0	Not done

Table 10 Side reactions

Side effects	No. of side effects				Day(s) appeared
	Severity of symptoms *			Total (%) **	
	‡‡	‡	+		
Nausea	1			1 (2.5)	5
Constipation			1	1 (2.5)	3
Stomach distress		1		1 (2.5)	3
Stomachache		1		1 (2.5)	1
Hard stool			1	1 (2.5)	3
Total No. of side effects	1	2	2	5	
Total No. of cases with side effects (%) **	5 (12.5)				

* +++ : Discontinued due to side effect

++ : Treatment for side effect was necessary, but continued

+ : Treatment for side effect was not necessary, and continued

** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

常値を示した例、その値と追跡結果は Table 9 に示した。肝機能では 2 例に異常値が認められた。1 例は S-GOT が 25.1→42.2 unit とわずかに正常値を越えた。他の 1 例は、尿路疾患の他に慢性肝炎を合併したもので、投与前から S-GOT、S-GPT の異常値を示した。投与後の動きは、S-GOT、56.9→116.4 unit、S-GPT 52.5→76.9 unit と上昇を認め、中止後 2 週間で S-GOT、89.3 unit、S-GPT 80.5 unit と S-GOT のみ下降を示した。

腎機能では、BUN が投与後異常値の範囲に入ったものは 2 例あったが 1 例は 15.5→20.4 mg/dl、他の 1 例は 13.5→21.0 mg/dl で、いずれも極めてわずかの上昇であった。この 2 例で S-Cr は全く異常は認めなかった。

末梢血では、全て異常値を認めていない。

(B) 自覚的副作用 (Table 10)

全 40 例中 5 例に消化器系に異常の訴えがみられた。その内容は、嘔気、食思不振が 1 例、便秘 1 例、胃部不快感 1 例、胃痛 1 例、硬便 1 例であった。このうち症状が強く中止せざるを得なかった例は、嘔気、食思不振の 1 例で、他の 4 例は継続投与可能であった軽度なものである。全症例に対する発現頻度は 5/40、12.5% であるが、中止例は 1/40、2.5% であった。

考 察

1. *In vitro* 抗菌作用

CINX の *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は、NA と比較して同等であった。諸家の成績と比較すると、JONES³⁾ 等、MÅRDH⁴⁾ 等はこれ等の菌種に対し NA より多少優れていることを報告しているが、KURZ⁵⁾ 等は同等としており、われわれの成績は KURZ 等のものと一致した結果であった。CINX は NA と同様に接種菌量による差がほとんどみられず、JONES³⁾ 等の報告にみられるように、MIC と MBC がほぼ一致していることを裏付けた成績と考えられた。

2. 臨床成績

急性単純性膀胱炎で、1 日投与量 400~800 mg で、UTI 判定で 86%、主治医判定では 92% と優れた成績を認めた。投与量が少ないにもかかわらず高い有効率をみた背景には、HOLMES¹⁾ 等のラットにおける実験的腎盂腎炎の成績が示すように、本剤が NA より 3 倍尿中に高濃度に排泄される結果を反映したものと考えられる。

急性単純性腎盂腎炎でも、膀胱炎と同様の投与量で、3 例ではあるが全例有効であったことは、少量でも上部尿路感染に効果を示すという点で高く評価してよい。

感受性と臨床効果をみると、耐性菌の場合は、単純性膀胱炎であっても効果が劣り、dose up (800 mg まで) の効果はみられないようである。一般的には急性単純性尿路感染症の場合の 1 日投与量は、*E. coli*, *K. pneumoniae* 等の CINX 感受性株に起因する疾患では、400 mg (分 2) で十分臨床効果が期待出来ると思われる。

慢性複雑性尿路感染症に対する成績は、UTI 判定、主治医判定共に 67% であった。この成績は、こうした感染症に対する経口剤としては、かなり優れたものである。当然ながら対象疾患の選択、とりわけ基礎疾患の重症度と起炎菌のいかにによって、有効率が大きく左右される訳である。経口剤ということから、臨床的には軽度な基礎疾患と、起炎菌が感受性菌であるということが、適応の前提条件である。*In vitro* と臨床成績からみて治療の対象菌種は、*E. coli* と *K. pneumoniae* が主としてあげられる。今回の検討ではこうしたことを考慮した結果が高い有効率につながったことも一因であるが、本剤の高い尿中濃度も見落してはならない点であろう。複雑性尿路感染症では、*E. coli* の消失効果にもみられるように耐性菌が多いことや基礎疾患の程度にもよるが、単純性のそれと比較してやや効果は劣る傾向であった。

投与量と投与日数については、単純性症に比して倍量の 1 日 800 mg 程度が望ましいようで、期間は 2 週間程度を一応の目標とする。

慢性腎盂腎炎の一例で、感染の治療と再燃予防を目的として 1 日 600 mg から 200 mg へ段階的に投与量を下げてゆき 44 日間、総量 12.4 g を与えたが、臨床的に有効で、中止後 3 カ月の追跡で再燃を認めなかった。

以上の結果から CINX の特長は尿路感染症に対して高い尿中濃度が得られることから、投与量が少なくても十分治療効果が期待出来ることであると考える。

3. 副作用

臨床検査値では、ほとんど問題となるべき異常所見はないといってよいが、肝炎の症例で肝機能値の異常値が更に上昇した例や、僅かながら 2 例で BUN の上昇がみられたこともあり、一応留意すべきである。特に患者側の背景に、肝障害、腎障害が疑われる場合には、こうした検査を行なうことが肝要である。

自覚的副作用では、5 例に消化器障害がみられたが、中止例は 1 例、2.5% で経口剤としては平均的な耐容性を示したものと考えられ、総体的に安全性に問題はないと考えられた。

参 考 文 献

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

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) 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

4) 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

5) KUTRZ, S. & M. TURCK : Notes : *In vitro* activity of cinoxacin, an organic acid antibacterial. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7(3) : 370~373, 1975

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF
CINOXACIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, KENJI NIIMURA, TAMIO FUJITA,
NORIIKO OKISHIO, HARUYOSHI ASANO and TSUYOSHI YAMAGOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Fujitagakuen University

We carried out laboratory and clinical evaluation of cinoxacin (CINX), and obtained the following results.

1) CINX was compared with nalidixic acid (NA) to *in vitro* activity against gram negative bacteria (*E. coli* 44 strains, *K. pneumoniae* 20 strains) that were isolated from urinary tract infections. The antibacterial activity (Minimum Inhibitory Concentration) of CINX was similar to that of NA, and the peak value of CINX and NA exhibited 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in *E. coli* and 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ in *K. pneumoniae*.

2) CINX was administrated to 40 cases (27 cases of acute simple cystitis, 13 cases of chronic complicated urinary tract infection). According to the criteria for evaluation of antimicrobial agent on UTI, the efficacy rate was 86% in acute simple cystitis and 67% in chronic complicated urinary tract infection.

3) As the side effect, 5 cases had gastrointestinal discomfort. The one of 5 cases was stopped administration of CINX.

The elevations of S-GOT, S-GPT and BUN were noticed in 2 cases, but these elevations were slight except 1 case of the hepatitis.