

尿路感染症における Cinoxacin の臨床効果

堀江正宣・加藤直樹・坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

Cinoxacin (CINX) は新しく開発された経口用抗菌剤である。教室保存標準株、尿路分離 ABPC 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* に対する抗菌力は Nalidixic acid (NA) と同等であった。投与後6時間までの尿中回収率は CINX 1回200 mg 投与で63.3%, 400 mg 投与で54.8%であった。

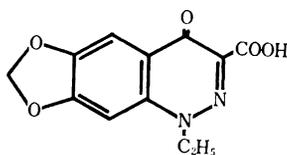
臨床的には、急性単純性膀胱炎20例のうち10例にCINX 1回200 mgを1日2回、また10例に1回400 mgを1日2回3日間連続投与を行ない、著効19例、有効1例で有効率100%であった。また慢性複雑性尿路感染症22例にCINX 400 mgを1日2回5日間連続投与を行ない、著効10例、有効2例、無効10例で有効率は55%であった。

副作用は自覚症状として、軽い悪心の1例を認めたのみで、臨床検査値の異常は特に認めなかった。

緒 言

Cinoxacin (以下CINX) は、米国 Eli Lilly 社で開発された経口用合成抗菌剤で Fig. 1 に示す構造式を有し、Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) 類似のキノロンカルボン酸系合成抗菌剤である。今回我々は、若干の基礎的検討とともに、尿路感染症に対するCINXの臨床効果についての検討の機会を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin



基礎的検討

1. 抗菌力

当教室保存の標準株15株(グラム陽性菌7株, グラム陰性菌8株)と、各種尿路感染症から分離された、Ampicillin (ABPC) 耐性 *E. coli* 50株, *Klebsiella* 50株についてNAを対照薬剤としてMICを測定した。

標準株については、グラム陽性菌では、*B. subtilis*

以外は、両剤とも100 µg/ml以上とほとんど感受性を認めず、グラム陰性菌でも、両剤同程度のMICであった (Table 1)。

また、臨床分離ABPC耐性 *E. coli* については、両剤のMICのpeakは、原液、100倍希釈液とも、6.25 µg/mlに認め同等の成績であった (Fig. 2)。

次いで *Klebsiella* 50株での成績では、両剤のMICのpeakは、原液で25 µg/ml, 100倍希釈液で12.5 µg/mlであり、同等の成績であった (Fig. 3)。

2. 尿中排泄

健康成人男子2名に、空腹時それぞれCINX 200 mg, 400 mg カプセルを1回服用させ、2, 4, 6時間後の尿を採取し、尿中濃度を、Agar well法(寒天せん孔平板法φ8 mm)にて測定した。検定菌は *E. coli* X-161株、培地はHeart Infusion agar(栄研)を用いた。検体は、ミリポアフィルターで滅菌後、CINXの体内濃度測定法に従い、1/15 MPBのpH 7.0で希釈した。

尿中排泄の成績はFig. 4のように、200 mg投与例では、peakが服用2時間までにあり620 µg/mlで、6時間までの回収率は63.3%であった。

また400 mg投与例では、peakが2時間~4時間の尿で1,300 µg/ml, 6時間までの回収率は、54.8%であった。

Table 1 Antibacterial activity of CINX and NA against standard strains (MIC : $\mu\text{g/ml}$)

Standard strains	CINX		NA	
	$\times 1$	$\times 100$	$\times 1$	$\times 100$
Gram positive bacteria				
<i>S. aureus</i> FDA 209P	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> ATCCO538P	>100	>100	>100	50
<i>S. aureus</i> MB2786	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 226	>100	>100	>100	>100
<i>S. faecalis</i> IFD12580	>100	>100	>100	>100
<i>B. subtilis</i> PCI219	6.25	6.25	3.13	3.13
Gram negative bacteria				
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	3.13	12.5	6.25
<i>E. coli</i> K-12	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>E. coli</i> KP	12.5	6.25	6.25	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ	12.5	12.5	6.25	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	50	6.25	3.13	3.13
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100	50	25	12.5	3.13
<i>Proteus</i> SP MB838	50	12.5	6.25	3.13
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100	>100	>100

Fig. 2 Sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract (50 strains)

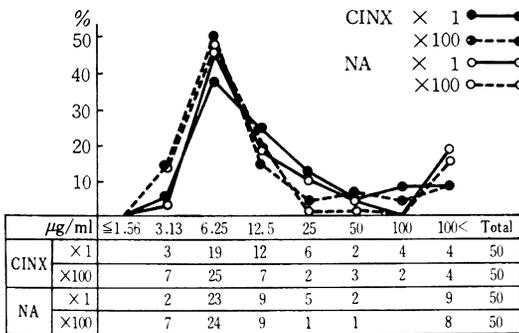


Fig. 4 Urinary excretion in man following oral administration of CINX

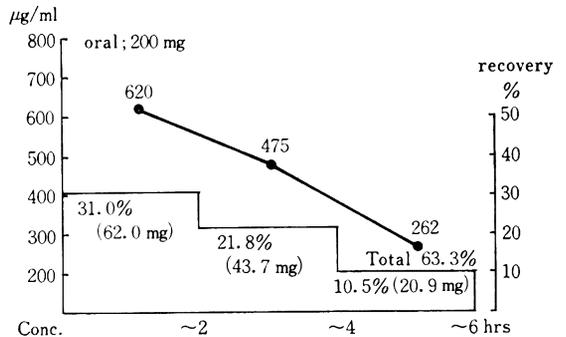


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract (50 strains)

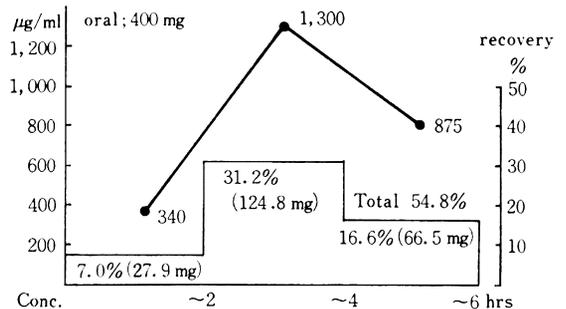
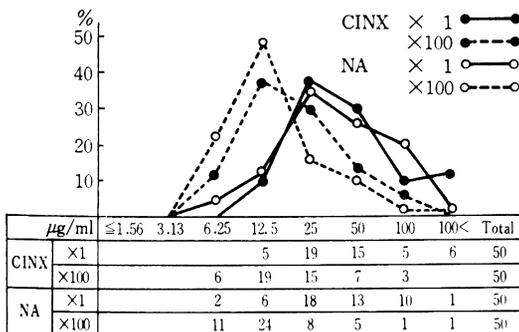


Table 2 Clinical summary of simple U. T. I. cases treated with CINX

Case No.	Age Sex	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
		Dose g × /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	
1	56 F	0.2 × 4	p. o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	—
2	59 F	0.4 × 2	p. o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	—
3	64 F	0.4 × 2	p. o.	3	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	—
4	43 F	0.4 × 2	p. o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	—
5	32 F	0.4 × 2	p. o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	Excellent	Excellent	—
6	40 F	0.4 × 2	p. o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁸	>100	Excellent	Excellent	—
7	47 F	0.4 × 2	p. o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	12.5	Excellent	Excellent	—
8	75 F	0.4 × 2	p. o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	—
9	51 F	0.4 × 2	p. o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	25	Excellent	Excellent	—
10	69 F	0.4 × 2	p. o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
11★	65 F	0.2 × 2	p. o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	—

Case No.	Age Sex	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC (10 ⁶)	Evaluation**		Side effect
		Dose g X /day	Route			Species	Count		UTI	Dr	
12	53 F	0.2×2	p. o.	## +	## #	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Moderate	Moderate	-
13	61 F	0.2×2	p. o.	## -	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-
14★	43 F	0.2×2	p. o.	## -	## -	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
15★	44 F	0.2×2	p. o.	+ -	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-
16★	56 F	0.2×2	p. o.	## -	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-
17	57 F	0.2×2	p. o.	## -	## -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	>100	Excellent	Excellent	-
18	30 F	0.2×2	p. o.	## -	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	12.5	Excellent	Excellent	-
19★	53 F	0.2×2	p. o.	+ -	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-
20★	68 F	0.2×2	p. o.	+ -	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	-

All cases are acute simple cystitis.

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

★ These cases were administered placebo (SM powder 3.0 g/day) after CINX treatment.

Table 3 Overall clinical efficacy of CINX in acute simple cystitis
400 mg~800 mg /day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	19					1				20 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		19 (95%)			1 (5%)			0			Case total
Efficacy on pyuria		19 (95%)			0			1 (5%)			
Excellent		19 (95%)			Overall effectiveness rate						
Moderate		1									
Poor(or failed)		0						20 / 20 (100%)			

Table 4 Bacteriological response to CINX in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	18	18 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
Total	20	20 (100%)	0

* Persisted : regardless of bacterial count

臨床的検討

岐阜大学泌尿器科外来通院の各種尿路感染症例(UTI)に CINX カプセルを投与してその効果を検討した。対象疾患は急性単純性尿路感染症 20 例と、慢性複雑性尿路感染症 22 例の計 42 例である。

1. 単純性 UTI における治療効果

単純性 UTI はすべて急性単純性膀胱炎で、その 20

例における成績を一括して Table 2 に示す。単純性 UTI では、1 回 200 mg あるいは 400 mg を 1 日 2 ~ 4 回 3 日間連続投与した。1 日投与量 400 mg 群と 800 mg 群はおおの 10 例で、いずれの群も全例、著効あるいは有効で、無効例は認めなかった。

以上の急性単純性膀胱炎の総合臨床効果を UTI 薬効評価基準 (第二版)¹⁾に従ってまとめてみると、Table 3 のようになる。

細菌尿に対する効果は 20 例中 20 例が陰性化しており 100% の陰性化率で、膿尿に対する効果は 20 例中 19 例、95% の正常化を認め、その総合臨床効果は、著効 19 例 (95%) 有効 1 例 (5%) で、その総合有効率は 100% であった。また、400 mg 投与例と 800 mg 投与例の間に差を認めなかった。

細菌学的効果については、*E. coli* 18 株、*P. mirabilis* 1 株、*S. faecalis* 1 株が分離され消失率はいずれも 100% であった (Table 4)。

また今回の単純性症例における尿路感染菌に対する

Table 5 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	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>					5/5	7/7	1/1				1/1	4/4	18/18
<i>P. mirabilis</i>												1/1	1/1
<i>S. faecalis</i>											1/1		1/1
Total					5/5 (100%)	7/7 (100%)	1/1 (100%)				2/2 (100%)	5/5 (100%)	20/20 (100%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 6 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with CINX (Chronic complicated cystitis)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	
					Dose g x /day	Route			MIC (10 ⁸)	Count	UTI	Dr		
21	53 M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.2 x 4	p. o.	-	++	NF-GNR	10 ⁷	Moderate	Excellent	-	
22	60 M	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.2 x 4	p. o.	+	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	Poor	Moderate	-	
23	69 M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	
24	50 F	C. C. C. Vesicorectal fistula	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	+	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	
25	74 M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	
26	61 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	
27	62 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	>100 >100	Poor	Poor	-
28	59 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	+	+	<i>a-Streptococcus</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-	
29	47 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	+	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 100	Poor	Poor	-
30	67 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	-
31	86 F	C. C. C. Bladder tumor	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	Excellent	Excellent	-
32	81 M	C. C. C. Prostatic cancer	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ 10 ³	100 100	Poor	Moderate	-
33	70 M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	25 25	Poor	Poor	-
34	57 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.4 x 2	p. o.	-	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	Nausea	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

NF-GNR : Non fermentating gram negative rod except for *P. aeruginosa*

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr : Dr's evaluation

Table 7 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with CINX (Chronic complicated pyelonephritis)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	U. T. I. group	Treatment		Symptoms* Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effect			
					Dose g x /day	Route			Duration (day)	Species		Count	MIC (10 ⁸)	UTI
35	59 M	C. C. P. rt-Hydronephrosis	-	G-3	0.2 x 4	p. o.	5	- -	+	-	6.25	Excellent	Excellent	-
36	67 M	C. C. P. lt-Hydronephrosis	-	G-6	0.4 x 2	p. o.	5	- -	## +	-	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Moderate	-
37	42 F	C. C. P. lt-Renal stone	-	G-6	0.4 x 2	p. o.	5	+	## +	-	10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	Moderate	-
38	41 F	C. C. P. Unknown	-	G-3	0.4 x 2	p. o.	5	- -	+	-	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
39	52 M	C. C. P. rt-Renal stone	-	G-3	0.4 x 2	p. o.	5	- -	## -	-	10 ⁶ 10 ³	Poor	Moderate	-
40	54 F	C. C. P. blt. Renal stone	-	G-3	0.4 x 2	p. o.	5	- -	## -	-	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	-
41	60 M	C. C. P. rt-Hydronephrosis	-	G-3	0.4 x 2	p. o.	5	## -	## -	-	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
42	48 M	C. C. P. blt. Renal stone	-	G-3	0.4 x 2	p. o.	5	- -	+	+	10 ⁵ 10 ⁷	Poor	Poor	-

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 NF-GNR : Non fermentating gram negative rod except for *P.aeruginosa*
 * Before treatment / After treatment
 ** UTI : Criteria by the committee of UTI / Dr : Dr's evaluation

CINXの最小発育阻止濃度 (MIC) を検討してみると、ほとんどの分離菌は MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ から 25 $\mu\text{g/ml}$ の間に認められ、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、*E. coli* と *S. faecalis* のそれぞれ1株であった (Table 5)。

2. 単純性 UTI における再発の検討

急性単純性膀胱炎症例の一部で CINX 400 mg を3日間投与後の細菌尿陰性症例に SM 散 3 g/day を7日間投与し、膿尿と細菌尿について再発の有無の検討を行った。症例は Table 2 の★印 11, 14, 15, 16, 19, 20 の6症例である。その結果は症例 14 のみ、CINX 投与終了後8日目に *E. coli* が 10^3 の order で分離されたが、その他の症例は、膿尿、細菌尿ともに陰性であった。

3. 複雑性 UTI における治療効果

慢性複雑性尿路感染症 22 例について検討した。その内訳は慢性複雑性膀胱炎 14 例と慢性複雑性腎盂腎炎 8 例で、それぞれ Table 6, 7 に一括して示す。

複雑性症例には CINX 400 mg カプセルを1日2~4回5日間投与とした。基礎疾患は、慢性複雑性膀胱炎では、神経因性膀胱が10例と圧倒の多数を占め、前立腺疾患2例、膀胱腫瘍1例、直腸膀胱瘻1例で、慢性複雑性腎盂腎炎では、結石と水腎症がほぼ同程度の比率を占めた。

以上の22例の複雑性症例の総合臨床効果を UTI 薬効評価基準に従って検討してみると、細菌尿に対する効果は 11/22 で 50% の陰性化率を示し、膿尿の正常化率は 17/22 で 77% であった。総合臨床効果は、著効10例 (46%)、有効2例 (9%)、無効10例 (46%) で、その総合有効率は 12/22 の 55% であった (Table 8)。

次に群別総合臨床効果の検討では、単独感染 20 例、

混合感染 2 例で、その有効率は、それぞれ 55%, 50% であった。また群構成率は 3 群 6 例 (27%), 4 群 14 例 (64%) 6 群 2 例 (9%) で、カテーテル留置の1群、5群は認めず、群別有効率もそれぞれ 50%, 57%, 50% と群間で差を認めなかった (Table 9)。

複雑性尿路感染症の細菌学的効果の判定の成績を Table 10 に示す。分離菌は、8 菌種 25 株で、*E. coli* が 12 株と半分を占め、その陰性化率は 7/12 (58%) で、分離菌全体の陰性化率 64% をおよそ代表している。また CINX 投与後、出現した菌は 2 菌種、2 株で、*P. mirabilis* と、*P. aeruginosa* であった (Table 11)。

最小発育阻止濃度 (MIC) との関係でみると、測定しえた菌株は 17 株で、消失した菌株の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ の間でカバーされ、ほぼ臨床効果と MIC との間に相関を認めた (Table 12)。

4. 副作用の検討

副作用の検討では、自覚的副作用として、CINX 投与 42 例中 1 例 (2.3%) に軽い悪心を認めた。本症は慢性複雑性膀胱炎で1日 800 mg 投与例で、服薬は判定日まで続けたが、とくに問題はなかった。次に CINX 投与前後での臨床検査成績を Table 13 に示す。検討しえた症例は 27 例で、検討項目は 10 項目である。CINX 投与による直接の影響と思われるものは 1 例も認めなかった。

考 按

CINX の抗菌力の標準株 15 株についての検討では、グラム陽性球菌については概して耐性で、グラム陰性桿菌については、ほぼ NA と同等の抗菌力を示している。尿路感染症原因菌として頻度の高い *E. coli* で最近

Table 8 Overall clinical efficacy of CINX in complicated U. T. I.

0.4 g \times 2 /day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10		1	11 (50%)
Decreased				0
Replaced		1	1	2 (9%)
Unchanged	7	1	1	9 (41%)
Efficacy on pyuria	17 (77%)	2 (9%)	3 (14%)	Case total 22
Excellent	10 (46%)		Overall effectiveness rate 12 / 22 (55%)	
Moderate	2			
Poor (or failed)	10			

Table 9 Overall clinical efficacy of CINX classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U. T. I.)	6 (27%)	3		3	50%
	4th group (Lower U. T. I.)	14 (64%)	7	1	6	57%
	Sub total	20 (91%)	10	1	9	55%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	2 (9%)		1	1	50%
	Sub total	2 (9%)		1	1	50%
Total		22(100%)	10	2	10	55%

Table 10 Bacteriological response to CINX in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	12	7 (58%)	5 (42%)
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1 (50%)
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50%)	1 (50%)
<i>P. morgani</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	3	1 (33%)	2 (67%)
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
α - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	0
NF-GNR*	2	2 (100%)	0
Total	25	16 (64%)	9 (36%)

*Glucose nonfermenting gram-negative rod excluding *P. aeruginosa*

Table 11 Strains appearing after CINX treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains
<i>P. mirabilis</i>	1 (50%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (50%)
Total	2 (100%)

特に問題とされている ABPC 耐性菌や, *Klebsiella* に対する MIC も NA と比較してほぼ同程度の成績であった。

この点は五島²⁾の集計, 塩野義製薬研究所の成績で

も同様で, 一般に *in vitro* では, PPA > CINX = NA であるが, ED₅₀ からみた *in vivo* の成績では CINX > NA = PPA となっている²⁾。しかし, MÅRDH, P.-A³⁾, JONES, R. N. & P. C. FUCHS⁴⁾の成績では *in vitro* の成績でも, NA に比較して CINX が優れているとされている。

尿中排泄の検討では, CINX は単一の物質で代謝されることは, 成績には示さなかったが, われわれの bioautogram の検討でも問題なかった。尿中回収率も 200 mg 投与 63.3%, 400 mg 投与 54.8% で大川⁵⁾の集計の平均値の 61.2%, 55.0% とほぼ同程度である。これは NA と比較すると, 尿中濃度, 回収率で有意に CINX が優れているが, PPA とほぼ同等の成績である⁵⁾。

次に臨床的検討で, 急性単純性膀胱炎症例 20 例は, 全例著効ないし有効であった。分離菌は, やはり *E. coli* が圧倒的多数で 18 株を占めた。我々は, 800 mg 投与例 10 例と 400 mg 投与例 10 例で検討してみたが, 双方とも有効率 100% で差を認めなかった。坂⁶⁾の集計でも, 急性単純性膀胱炎 800 mg 投与例 209 例, 400 mg 投与例 122 例はそれぞれ有効率 93.3%, 97.5% となって差を認めていない。ROUS, S. N.⁷⁾の報告では一日 1,000 mg 投与で検討しているが, 本邦では急性症の場合 400 mg 投与で十分すぎるのではないかとと思われる。

また再発の検討は, 6 例のみの検討であるが, 6 例中 1 例で, 治療時の分離菌と同じ菌種の *E. coli* が 10⁸ の order で分離されたのみであったが, このようなことから CINX の単純性膀胱炎に対する投与期間は 5~7 日程度に延長すべきものと思われた。LANDES & HALL⁸⁾

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response to CIX treatment in complicated U. T. I.

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Inoculum size 10^6 cells/ml						Not done	Total	
	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100			>100
<i>E. coli</i>					4/5		2/3	0/2		0/1	1/1	7/12
<i>K. pneumoniae</i>								0/1			1/1	1/2
<i>P. mirabilis</i>										0/1	1/1	1/2
<i>P. morgani</i>					1/1	1/1						2/2
<i>S. faecalis</i>										0/1	1/2	1/3
<i>S. epidermidis</i>											1/1	1/1
α - <i>Streptococcus</i>											1/1	1/1
NF-GNR								1/1			1/1	2/2
Total					5/6 (83%)	1/1 (100%)	2/3 (67%)	1/4 (25%)		0/3 (0%)	7/8 (88%)	16/25 (64%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 13 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test results*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	27(100%)	24(89%)	1(4%)	2(7%)			
Hb	27(100%)	24(89%)		3(11%)			
Ht	27(100%)	24(89%)		3(11%)			
Thrombocyto	27(100%)	27(100%)					
WBC	27(100%)	25(93%)	2(7%)				
S-GOT	27(100%)	25(93%)		2(7%)			
S-GPT	27(100%)	26(96%)		1(4%)			
Al-pase	27(100%)	27(100%)					
BUN	27(100%)	23(85%)	2(7%)	2(7%)			
S-creatinine	27(100%)	26(96%)		1(4%)			
Total	270(100%)	251(93%)	5(2%)	14(5%)	0	0	0
Deterioration cases					0	0	0

* A : Within normal range

D : Abnormal value(deterioration)

B : Improved

E : Deterioration from normal range

C : Abnormal value (no deterioration)

の報告によると、CIX を 1,000 mg/day 7 日ないし 14 日投与した場合、2 ないし 6 週後に再発した症例は、uncomplicated case で、31 例中 1 例、complicated case では 52 例中 9 例の計 10 例 (12%) であったとしている。

複雑性尿路感染 22 例の臨床成績は、著効 10 例 (46%)、有効 2 例 (9%)、無効 10 例 (46%) で、有効率 55% であった。これは坂⁶⁾の全国集計 319 例中 194 例 60.8% とほぼ同等の成績である。慢性複雑性尿路感染

症の臨床効果として、本剤は非常に優れた成績を示したと言わざるを得ないが、我々の症例と同様に、全国集計症例の群構成も、所謂難治尿路感染群である 1 群と 5 群が、全体のそれぞれ 8%、4% と少なかったことが 1 つの理由となっている。しかしそれでも本剤の臨床効果が優れているのは、本剤の高い尿中排泄性にある⁸⁾。MIC との関係でも、坂⁶⁾の集計によると、70% 以上の消失率を cover 出来るのは 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌であるが、800 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌でも 46% の消失率を認めている。

400 mg 1 回服用で、尿中濃度は、6 時間まで 400~700 $\mu\text{g/ml}$ の濃度は十分得られるし⁵⁾、実際、我々の成績では、300~1,300 $\mu\text{g/ml}$ を示した。この点で LANDES⁸⁾ らは、CINX のディスクは、30 μg より 100 μg のディスクを使用したほうがより現実的であるとしている。

最後に副作用であるが、我々の症例では、1 例に軽い悪心を認めた程度で問題はなかった。動物実験で問題とされていた網膜障害による眼症状、本剤の尿の pH による結晶の易析出性に起因する血尿や、結晶尿も認めなかった。この点は熊沢⁹⁾ の集計でも同様であって、消化器症状と、過敏症状の出現率は、3.48% で他剤のそれと変わらない。臨床検査値の変動でも特に問題は認められなかった。

結 論

1. CINX の抗菌力について、教室保存標準株、尿路分離 ABPC 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* に対して検討した結果は、NA と同等であった。
2. 尿中回収率は、200 mg 投与で 63.3%, 400 mg 投与で 54.8% であった。
3. 急性単純性膀胱炎 20 例の有効率は 100% であった。
4. 慢性複雑性尿路感染症 22 例の有効率は 55% であった。
5. 副作用は、自覚症状としては、悪心の 1 例を認め

たのみで、臨床検査値の異常は特に認めなかった。

引 用 文 献

- 1) 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
- 2) 五島瑛智子: 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, 抗菌力. 東京, 1979
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 大川光央: 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, 吸収・排泄・分布・代謝. 東京, 1979
- 6) 坂 義人: 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, 臨床. 東京, 1979
- 7) ROUS, S. N.: *Cinnoxacin in the treatment of acute urinary tract infections: An evaluation of efficacy and a comparison of dosage schedules.* *J. Urol.* 120: 196~197, 1978
- 8) LANDES, R. R. & J. W. HALL: *Cinnoxacin: New antimicrobial agent for urinary tract infections.* *Urology* 10(4): 312~316, 1977
- 9) 熊沢浄一: 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, 副作用. 東京, 1979

EFFICACY OF CINOXACIN IN URINARY TRACT INFECTION

MASANOBU HORIE, NAOKI KATOH, YOSHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

(Director : Prof. T. NISHIURA)

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

A new synthetic antibacterial agent cinoxacin (CINX) was studied both bacteriologically and clinically in the urological field and following conclusions were obtained.

- 1) MICs of CINX for 15 standard strains, 50 clinically isolated ABPC resistant *E. coli*, and 50 *Klebsiella* were almost equal to those of nalidixic acid.
- 2) Urinary recovery rate of CINX for 6 hours was 63.3% in 200 mg oral administration and 54.8% in 400 mg oral administration of CINX.
- 3) All of 20 patients with acute simple cystitis exhibited excellent or good response to CINX treatment.
- 4) Effectiveness rate of 22 patients with chronic complicated U. T. I. was 55%.
- 5) Nausea was observed in 1 out of 42 cases who were administrated CINX in this trial and any laboratory findings showed no abnormality.