

各種尿路感染症に対する Cinoxacin の使用経験

岩崎卓夫・岡部達士郎・桐山喬夫・吉田 修

京都大学泌尿器科

町田 修三

倉敷中央病院泌尿器科

28 例の尿路感染症に Cinoxacin を投与した。その結果、急性単純性膀胱炎では統一主治医判定では 100%，UTI 判定では 92%，慢性複雑性尿路感染症では統一主治医判定、UTI 判定とも 66.7% の有効率を認めた。

本剤投与前、尿中から分離した菌では *E. coli* が最も多く、ついで *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Serratia* の順であった。また、本剤の投与により 28 株中 20 株 (71.4%) が消失した。

本剤の投与により嘔気が強く、服用を中止せざるを得なかった症例を 1 例経験した。

はじめに

米国 Eli Lilly 社で開発された Cinoxacin は経口用合成抗菌剤で、多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、MIC と MBC がほぼ等しく、特にラットの実験的腎盂腎炎においては Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) よりすぐれた成績を示すとされている^{1,2)}。

今回、我々は塩野義製薬株式会社より本剤の提供を受け、泌尿器科領域の各種尿路感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

対象および投与方法

対象患者は、昭和 53 年 10 月より昭和 54 年 11 月までの間に京都大学泌尿器科および倉敷中央病院泌尿器科をおとずれた外来患者 28 例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 13 例、慢性複雑性尿路感染症 15 例で、年齢は 19 ~ 82 歳である。

投与方法はカプセル剤 (1 カプセル中に Cinoxacin 200 mg または 400 mg 含有) として 1 日 400 ~ 800 mg を 2 回に分服させ、投与日数は 4 ~ 6 日間とした。

効果判定基準

薬剤投与後の効果判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版)³⁾ に準じて行なった。判定は原則として急性単純性膀胱炎では 3 日目、複雑性尿路感染症では 5 日目に終わったが、医療機関の都合により、一部、1 ~ 2 日の幅をもって判定せざるを得なかった症例も含まれている。また、それとは別に、自覚症状、膿尿、細菌尿を指標と

した判定基準 (総てが正常化したもの: 著効, 何れか 2 項目が正常化あるいは改善したもの: 有効, その他の場合: 無効) により、統一主治医判定を行なった。

臨床成績

1. 急性単純性膀胱炎 (Table 1)

統一主治医判定では、13 例中、著効 10 例、有効 3 例で、有効率は 100% であった。総投与量は 4,000 mg 4 例、3,200 mg 6 例、2,000 mg 3 例で、3 群の間に特に効果差はみられなかった。UTI 判定では、Table 2 のように、著効 8 例、有効 4 例、無効 1 例で、有効率 92% であった。

細菌学的には、Table 3 に示すように、起炎菌は *E. coli* 12 例、*P. mirabilis* 1 例で、*E. coli* の 2 例だけが存続したが、そのうち 1 例は、 10^3 /ml 以下に減少していた。

2. 慢性複雑性尿路感染症 (Table 4)

統一主治医判定では、15 例中、著効 8 例、有効 2 例、無効 5 例で、有効率 66.7% であった。

UTI 判定では、Table 5 に示すように、著効 7 例、有効 3 例、無効 5 例で、有効率は、同じく 66.7% であった。疾患群別効果は、Table 6 に示すように、全例単独感染であり、第 4 群の下部尿路感染症が、7 例と約半数を占めたが、前立腺術後の症例である第 2 群の 3 例でも、著効 2 例、有効 1 例、有効率 100% 等全体で 66.7% の有効率を示した。投与量別にみると、15 例中 14 例が 800 mg/day 症例で、1 例が 400 mg/day 症

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
			Dose mg × / day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC 10 ⁸ 10 ⁶		UTI	Dr
1	45 F	ASC	400 × 2	p. o.	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	12.5 3.13	3.13	Excellent	Excellent	—
2	56 F	ASC	400 × 2	p. o.	5	## +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁸ 10 ²	3.13 >800	3.13 800	Moderate	Moderate	—
3	29 F	ASC	400 × 2	p. o.	5	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	6.25	3.13	Excellent	Excellent	—
4	60 F	ASC	400 × 2	p. o.	5	## +	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁵	6.25	6.25	Moderate	Moderate	—
5	62 F	ASC	200 × 2	p. o.	5	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	25	12.5	Moderate	Excellent	—
6	32 F	ASC	200 × 2	p. o.	5	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	6.25	3.13	Excellent	Excellent	—
7	50 F	ASC	200 × 2	p. o.	5	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	6.25	6.25	Excellent	Excellent	—
8	27 F	ASC	400 × 2	p. o.	4	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	—	—	Excellent	Excellent	—
9	37 F	ASC	400 × 2	p. o.	4	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	—	—	Excellent	Excellent	—
10	32 F	ASC	400 × 2	p. o.	4	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	—	—	Moderate	Excellent	—
11	23 F	ASC	400 × 2	p. o.	4	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	—	—	Excellent	Excellent	—
12	19 F	ASC	400 × 2	p. o.	4	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	—	—	Excellent	Excellent	—
13	34 F	ASC	400 × 2	p. o.	4	## +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁴	—	—	Poor	Moderate	—

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

Table 2 Overall clinical efficacy of cinoxacin in acute simple cystitis

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	2						1		11 (85%)
	Decreased (Replaced)				1						1 (8%)
	Unchanged					1					1 (8%)
Efficacy on pain on urination		10	(77%)		2	(15%)		1	(8%)		Case total 13
Efficacy on pyuria		9	(69%)		4	(31%)		0			
Excellent		8 (62%)			Overall effectiveness rate 12 / 13 (92%)						
Moderate		4									
Poor (or Failed)		1									

Table 3 Bacteriological response to cinoxacin in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	12	10 (83%)	2
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
Total	13	11 (85%)	2

*Persisted : regardless of bacterial count

例であった。400 mg/day 症例の 1 例が著効であったが、少数例なので、何とも言えない。

細菌学的には、Table 7 に示すように起炎菌は *E. coli* は 4 例に認めただけであり、単純性膀胱炎と比較するときわめて多種にわたり、*Klebsiella*, *Enterobacter* の各 3 例の他に *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *P. morganii*, *Streptococcus*, *Serratia* を各 1 例認めた。その消失率は、全体でみると 15 株中、9 株消失で、消失率 60% と単純性の 85% に較べれば低いが、複雑性としては、かなりの消失率を示した。一方、投与後出現細菌は Table 8 のように *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* sp., 各 1 株のみであった。

細菌学的効果

28 症例の尿路感染症より分離された起炎菌 28 株に対する細菌学的効果は、Table 9 に示すとおりである。全体では、消失 20 株で、71.4% の消失率を示したが、MIC を測定し得た 15 株につき MIC との関係を見ても、12.5 µg/ml 以下では、12 株中 10 株が消失、消失率 83% で、100 µg/ml 以上では、3 株中 2 株が

消失、消失率 67% と、MIC とかなり良く相関していた。一方、細菌別では、*E. coli* が 16 株中、消失 13 株、*Klebsiella*, *Proteus* は各 3 株中消失 2 株、*Enterobacter* は 3 株中消失 1 株、*Serratia* は 1 株で消失 0、*Streptococcus* は 2 株で 2 株消失であった。

副作用

副作用としては、有効性の検討対象の 28 例中では、1 例も認められなかったが、UTI 薬効評価基準を満足しえなかった 10 例の中の 1 例で、嘔気を訴え継続服用に耐えられず中断した症例を経験している。

本剤投与の前後に血液学的検査、肝・腎機能検査を行ったが、そのうち Ht, WBC, GOT, Al-p, BUN の変動を調べてみた (Table 10)。この結果、特に本剤が原因と思われるような異常値は認められなかった。

考案

近年の広域スペクトラムを有する化学療剤の開発にはめざましいものを認めるが、一方では薬剤耐性が増加したり、菌交代現象を起こしたり、また少数の特定薬剤にしか感受性を示さない菌も出現し始めている。

京大病院泌尿器科における調査でも *E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌の頻度が増加して来る一方、*Proteus* 群、*Pseudomonas* 群の増加が目立って来ている^{4,5)}。

今回の集計では対象を外来通院患者に限ったため、*Proteus* 群、*Pseudomonas* 群の占める割合は極めて少なかったが、近年のこのような傾向は今後の尿路感染症治療上、常に留意する必要がある。

我々は本剤を 28 例の尿路感染症に投与して有効性を

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cinoxacin

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	MIC 10 ⁸ 10 ⁶		UTI	Dr
14	71 M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	400 x 2	p. o.	5	++	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁶		Poor	Poor	-	
15	68 M	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	400 x 2	p. o.	5	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	>800	Excellent	Excellent	-	
16	27 F	C. C. P. Rt. Cement kidney	-	G-3	400 x 2	p. o.	5	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	3.13	1.56	Excellent	Excellent	-
17	79 M	C. C. P. Lt. Renal pelvic tumor	+	G-1	400 x 2	p. o.	5	++	<i>P. morgani</i> <i>P. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	200	100	Poor	Poor	-
18	60 F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	400 x 2	p. o.	5	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	3.13	Excellent	Excellent	-
19	82 M	C. C. C. B. P. H.	+	G-1	400 x 2	p. o.	5	++	<i>α-hemolytic Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ²	400	200	Moderate	Moderate	-
20	78 F	C. C. P. Rt. Ureteral stone	-	G-3	400 x 2	p. o.	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	3.13	3.13	Excellent	Excellent	-
21	60 M	C. C. P. After rt. pyelouretero lithotomy	-	G-3	400 x 2	p. o.	5	+ -	<i>K. oxytoca</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁷ 10 ⁷	12.5	6.25	Poor	Poor	-
22	77 M	C. C. C. Bladder tumor	-	G-4	400 x 2	p. o.	5	+ -	<i>K. aerogenes</i>	10 ⁶	12.5	6.25	Moderate	Excellent	-
23	69 M	C. C. C. Bladder tumor	-	G-4	200 x 2	p. o.	5	++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵			Excellent	Excellent	-
24	69 M	C. C. C. After B. P. H. ope.	-	G-2	400 x 2	p. o.	6	++	<i>Klebsiella</i>	10 ⁶			Excellent	Excellent	-
25	82 M	C. C. C. Plostatic cancer	-	G-4	400 x 2	p. o.	6	++	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁴			Poor	Poor	-
26	45 M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-4	400 x 2	p. o.	6	++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁴			Poor	Moderate	-
27	72 M	C. C. C. After TUR (B.P.H.)	-	G-2	400 x 2	p. o.	6	++	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	10 ⁴ 10 ²			Moderate	Poor	-
28	74 M	C. C. C. After TUR (B.P.H.)	-	G-2	400 x 2	p. o.	6	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶			Excellent	Excellent	-

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

Table 5 Overall clinical efficacy of cinoxacin in complicated U.T.I.

5 days treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	7	1	1	9 (60%)
	Decreased			1	1 (7%)
	Replaced				
	Unchanged		1	4	5 (33%)
Efficacy on pyuria		7 (47%)	2 (13%)	6 (40%)	Case total 15
	Excellent	7 (47%)	Overall effectiveness rate 10 / 15 (67%)		
	Moderate	3			
	Poor(or Failed)	5			

Table 6 Overall clinical efficacy of cinoxacin classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (13%)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (20%)	2	1		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (20%)	2		1	67%
	4th group (Lower U.T.I.)	7 (47%)	3	1	3	57%
	Sub total	15 (100%)	7	3	5	66.7%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		15 (100%)	7	3	5	66.7%

Table 7 Bacteriological response to cinoxacin in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	3(75%)	1
<i>E. cloacae</i>	2	1(50%)	1
<i>Enterobacter</i>	1	0	1
<i>K. oxytoca</i>	1	0	1
<i>K. aerogenes</i>	1	1(100%)	
<i>Klebsiella</i>	1	1(100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100%)	
<i>P. morgani</i>	1	0	1
<i>Serratia</i>	1	0	1
<i>S. faecalis</i>	1	1(100%)	
<i>α-hemolytic Streptococcus</i>	1	1(100%)	
Total	15	9(60%)	6

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after cinoxacin treatment in complicated U.T.I.

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

* : Regardless of bacterial count

検討した。急性単純性膀胱炎の有効率は、統一主治医判定では、13例中10例が著効、3例が有効で有効率100%、UTI判定では、著効8例、有効4例、無効1例で、有効率92%であった。一方、慢性複雑性尿路感染症の有効率は、統一主治医判定では、15例中8例が著効、2例が有効、無効5例で、有効率66.7%であった。UTI判定では著効7例、有効3例、無効5例で、有効率は同じく66.7%であった。尿路感染症全体とし

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response to cinoxacin

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Inoculum size 10^6 cells/ml							Not done	Total
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800		
<i>E. coli</i>	1/1	5/6	1/1	1/1								5/7	13/16
<i>Proteus</i>			1/1				0/1					1/1	2/3
<i>Klebsiella</i>			1/2									1/1	2/3
<i>Enterobacter</i>												1/3	1/3
<i>Serratia</i>												0/1	0/1
<i>Streptococcus</i>								1/1		1/1			2/2
Total	1/1 (100%)	5/6 (83%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)			0/1 (0%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)		8/13 (62%)	20/28 (71%)

Table 10 Laboratory findings

Diseases	Case No.	Ht (%)		WBC (/mm ³)		GOT (U)		Al-p (U)		BUN(mg/dl)		
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
Acute simple U.T.I.	2	42.5	42.0	7,100	5,400	39	54	62	71	8	9	
	3	43.9	41.9	7,300	6,000	38	36	56	58	16	14	
	4	37.2		5,600		29	24	96	120	15	11	
	6	38.0	37.4	9,200	4,600	29		93	72	13	8	
	7	36.0	37.1	5,400	4,800	39	50	57	51	12	9	
	8	42.0	41.0	6,000	6,200	27	28			12	12	
	9	46.8	46.0	8,400	8,000	24	27			13	14	
	10	40.0	42.0	5,900	5,800	18	20			13	14	
	11	43.2	43.0	6,700	6,500	12	10			11	12	
	12	43.0	44.0	6,800	6,200	29	20			12	11	
	13	47.0	46.0	6,200	6,000	24	22			14	12	
	Chronic complicated U.T.I.	14	32.7	35.0	4,200	3,600	49	42	96	92	16	15
		15	44.2	42.7	5,200	7,300	45	41	63	58	14	17
17		31.7	29.7	6,700	5,900	33	38	82	71	16	19	
18		41.5	41.0	6,000	6,400	79	77	137	142	19	20	
19		44.8	48.2	4,500	5,100	58	45	91	96	21	16	
20		34.5	37.2	5,800	5,900	39	38	63	58	6	10	
21		45.7	46.7	7,000	9,300	38	38	96	101	18	18	
22		40.2	41.8	5,500	4,800	33	37	58	59	19	17	
23		38.6	41.7	7,300	7,400	45	51	96	96	15	17	
24		44.0	42.0	6,100	5,900	40	32			12	14	
25		38.0	38.0	5,200	5,200	22	20			22	24	
26		42.0	40.0	6,800	6,700	30	32			16	16	
27		40.0	38.0	5,800	5,700	12	12			9	14	
28		38.0	38.0	5,200	5,200	34	30			18	16	

ては、統一主治医判定で、28 例中 23 例 (82.1%) に有効であることを認め、UTI 判定では 28 例中 22 例 (78.6%) に有効であることを認めた。

細菌学的効果では、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*,

Streptococcus, では、67% 以上の消失率を示し効果が期待できるが、*Enterobacter*, *Serratia* では、菌株数が少ないので断定はできないが、33% 以下の消失率しか示さず、効果をあまり期待できないようである。一方

MIC との関係を見ると、かなり良く相関した関係を示した。

Cinoxacin は多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、特に実験的腎盂腎炎において従来使用されている NA, PPA よりすぐれた成績を示していることから考えて、今回の集計でも満足すべき結果が得られており、今後さらに症例を増やして本剤の効果を検討することが必要であると考え。一方、安全性の検討では、投与した 38 症例中、1 例 (2.6%) に嘔気による中断例がみられたが、それ以外の症例は、臨床検査値の変動も含めて、総て異常はなく、この薬剤は比較的安全性の高いようにも思われるが、投与期間が、4~6 日と短期間であったことも少なかった一因と考えられるので、長期投与例につき、この面からの検討もさらに必要と思われる。

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 : 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
- 3) 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
- 4) 川村寿一, 伊東三喜雄, 沢西謙次, 加藤篤二 : 導管を利用した尿路変向時の尿路感染に関する考察。 *泌尿紀要* 18 : 902~912, 1972
- 5) 川村寿一, 細川進一, 吉田 修, 伊佐文治 : 最近の入院患者における尿路感染の諸相——ことに hospital-acquired catheter-associated bacteria について——。 *泌尿紀要* 21 : 49~58, 1975

CLINICAL EXPERIENCES OF CINOXACIN ON URINARY TRACT INFECTION

TAKUO IWASAKI, TATSUSHIRO OKABE, TADAO KIRIYAMA
and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. OSAMU YOSHIDA)

SHUZO MACHIDA

Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

- 1) Twenty-eight cases with urinary tract infection have been treated with cinoxacin. In acute simple cystitis group, effective rate showed 100% according to our criteria, 92% according to the criteria by the committee of UTI. In chronic complicated urinary tract infection group, effective rate showed 66.7% according to both our criteria and the criteria by the committee of UTI.
- 2) Urine culture before treatment revealed *E. coli* in 16, *Klebsiella*, *Proteus*, and *Enterobacter* in 3, *Streptococcus* in 2, and *Serratia* in 1. The pathogen was eliminated in 20 (71.4%) of the patients.
- 3) No significant hematological, renal, hepatic or gastrointestinal toxicity was noted except one case which could not tolerate because of severe nausea.
- 4) Cinoxacin seems to be a safe and useful drug in the treatment of urinary tract infections caused by common gram-negative organisms.