

尿路感染症に対する Cinoxacin の使用経験

相模 浩二・藤井 元広・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

中津 博・福重 満

県立広島病院泌尿器科

新しく開発された Cinoxacin を尿路感染症に対して使用した。単純性尿路感染症 11 例に対して、1 回 400 mg の内服で 1 日 2 回、計 1 日 800 mg (1 例のみ 1 日 400 mg) の経口投与を 3～5 日行ない、著効 9 例、有効 2 例、無効なしの成績を得て、有効率 100% であった。複雑性尿路感染症 20 例に対しても同様の投与方法を行ない、その成績は著効 5 例、有効 7 例、無効 8 例で、有効率は 60% であった。とくに複雑性尿路感染症に対してもその有用性は期待できる成績と思われる。副作用としては、胃腸障害、顔面発疹を各 1 例ずつ認めたが軽度のものであり、投与を中止すべきものではなかった。また、臨床検査値の異常変動は投与前後でみられず、その安全性も示されたものといえる。

はじめに

米国 Eli Lilly 社により開発された Cinoxacin (CINX) は Nalidixic acid あるいは Oxolinic acid に類似の薬剤で、その高い血中、尿中濃度などが、尿路感染症の治療上有利とされている。今回、塩野義製薬から CINX の提供を受け使用する機会を得たので、その臨床成績を中心に若干の考察とともに報告する。

対象および方法

広島大学医学部附属病院泌尿器科、県立広島病院泌尿器科を受診し、尿路感染症と診断された患者 40 例を対象とし CINX の投与を行なった。尿路感染症の内訳は、単純性尿路感染症 16 例、尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 24 例であった。CINX の投与方法は、1 回 400 mg、1 日 2 回、計 1 日 800 mg の経口投与を、単純性尿路感染症 (1 例のみ 400 mg/日投与) では 3～5 日間、複雑性尿路感染症では 5 日間連続投与とした。臨床効果の判定、成績のまとめ方は総て UTI 研究会の UTI 薬効評価基準¹⁾ (第 2 版) に従った。効果判定可能例は、単純性尿路感染症 11 例、複雑性尿路感染症 20 例の合計 31 例であり、判定不能例は投与後受診しなかった 1 例を除き、他の 8 例で総て投与前の尿中細菌数が 10^4 cells/ml 未満の症例であった。

成績

1. 単純性尿路感染症に対する臨床効果

臨床効果判定可能であった 11 例の総括を Table 1 に

示した。排尿時終末痛、頻尿、残尿感などを主訴として来院し、諸検査にて急性単純性膀胱炎と診断した例であり、治療前の臨床症状はいづれかの症状の程度のもっとも強いものを Table に記載した。症例 10 は、54 歳、男子例で、薬効評価基準にはそわないが、感染症治療後の諸検査にて尿路に異常を認めなかったため単純性尿路感染症群とした。投与量は症例 9 のみ 400 mg/日 の投与で、他は 800 mg/日 とした。

総合臨床効果 (Table 2) は、全例判定日には排尿痛の消失を認めており、膿尿に対する効果は正常化 9 例、改善、不変各 1 例ずつであったが、細菌尿は全例陰性化がみられ、結果的には著効 9 例、有効 2 例と 100% の有効率であった。

細菌学的効果 (Table 3) をみると、前述したように判定日には総て陰性化しており、菌交代もみられなかった。菌種としては *E. coli* が最も多く、11 株中 7 株認められた。

日本化学療法学会標準法にて MIC を測定した 10 株について菌種別に MIC との関係でみると (Table 4)、inoculum size 10^8 cells/ml の場合でも全株 25 μ g/ml 以下の MIC であり、結果的には消失率 100% となった。

2. 複雑性尿路感染症に対する臨床効果

症例の総括を Table 5 に示した。対象は男子 16 例、女子 4 例であり、臨床効果判定例のみに限って表示した。基礎疾患としては、前立腺肥大症が最も多く 6 例で

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with CINX

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *		Clinical efficacy	Side effect
			Dosage (g × /day)	Duration (day)			Species	Count/ml		
1	47 F	Acute cystitis	0.4 × 2	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
2	74 F	Acute cystitis	0.4 × 2	5	++ —	+ —	<i>K. pneumoniae</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
3	42 F	Acute cystitis	0.4 × 2	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
4	17 F	Acute cystitis	0.4 × 2	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
5	37 F	Acute cystitis	0.4 × 2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
6	32 F	Acute cystitis	0.4 × 2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴	Excellent	—
7	25 F	Acute cystitis	0.4 × 2	3	+ —	++ —	<i>E. aerogenes</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
8	49 F	Acute cystitis	0.4 × 2	3	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
9	45 F	Acute cystitis	0.2 × 2	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	≥10 ⁵	Excellent	—
10	54 M	Acute cystitis	0.4 × 2	5	++ —	++ ±	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁴	Good	—
11	59 F	Acute cystitis	0.4 × 2	3	++ —	+ +	<i>C. freundii</i> —	≥10 ⁵	Good	—

* Before treatment
After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of CINX in acute simple cystitis
0.2~0.4 g×2/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	9	1	1	11 (100%)
	Suppressed				0
	Unchanged				0
Efficacy on pain on urination		Resolved 11 / 11 (100%)			Case total 11
Efficacy on pyuria		Cleared 9 / 11 (82%)	Decreased 1 / 11 (9%)	Unchanged 1 / 11 (9%)	
Excellent		9 / 11 (82%)			Overall effectiveness rate 11 / 11 (100%)
Good		2 / 11 (18%)			
Poor		0 / 11 (0%)			

あり、ついで前立腺摘除術後5例、神経因性膀胱、膀胱尿管逆流現象、尿路結石症各2例、前立腺癌、多発性のう胞腎、尿道狭窄の各1例であった。前立腺摘除術後は、術後カテーテル抜去後に尿路感染症がみられた症例を対象とした。これらのカテーテル留置中は各種抗生剤の全身投与に加え、1日量生食水1,000 ml、ポリミキシンB 25万単位、ネオマイシン 50 mg にて持続膀胱洗滌を行っていた。

総合臨床効果を見ると (Table 6)、膿尿に対する効果は正常化8例、改善4例、不変8例であり、細菌尿に対する効果は陰性化10例、減少1例、菌交代2例、不変7例となり、この両者を指標としての成績は著効5例 (25%)、有効7例 (35%)、無効8例 (40%) となり有効率は60%であった。

これら臨床効果を群別にみると (Table 7)、単独感染18例 (90%)、混合感染2例 (10%) とほとんどが単

Table 3 Bacteriological response to CINX
in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
Total	11	11 (100%)	0

独感染例であり、それぞれの有効率は61%と50%であった。特に、第3、4群での成績は67%、78%と優れた結果であった。

細菌学的効果を Table 8~10 に示した。投薬前の臨床分離菌は単独および混合感染を含めて22株となった

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) : Inoculum size 10^8 cells/ml								Total
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>		4 / 4	1 / 1	1 / 1					6 / 6
<i>P. mirabilis</i>			1 / 1						1 / 1
<i>K. pneumoniae</i>					1 / 1				1 / 1
<i>E. aerogenes</i>					1 / 1				1 / 1
<i>C. freundii</i>			1 / 1						1 / 1
Total		4 / 4	3 / 3	1 / 1	2 / 2				10 / 10 (100%)

No. of strain eradicated / No. of strain isolated

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CINX 0.4 g x 2 / day, 5 days treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Indwelling catheter	UTI grouping	Pyuria *	Bacteriuria *		Clinical efficacy	Side effect
						Species	Count/ml		
12	57 M	Chronic cystitis BPH	—	4th	## —	<i>E. coli</i> —	$\geq 10^5$ —	Excellent	—
13	76 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4th	## —	<i>E. coli</i> —	$\geq 10^5$ —	Excellent	—
14	60 F	Chronic cystitis Rt. VUR	—	4th	## —	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	$\frac{10^4}{10}$ —	Excellent	—
15	47 M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	4th	## —	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	$\frac{\geq 10^5}{10^2}$ —	Excellent	Epigastralgia
16	76 M	Chronic cystitis After prostatectomy	—	2nd	+ —	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	$\frac{\geq 10^5}{10^2}$ —	Excellent	—
17	39 F	Chronic pyelonephritis Lt. renal stone	—	3rd	## ±	<i>E. coli</i> —	$\geq 10^5$ —	Good	Eruption
18	57 F	Chronic pyelonephritis Bilat. renal stone	—	3rd	## +	<i>E. coli</i> —	$\geq 10^5$ —	Good	—
19	59 M	Chronic cystitis BPH	—	4th	## —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	$\frac{\geq 10^5}{10^2}$ —	Good	—
20	25 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4th	## +	<i>E. coli</i> <i>P. fluorescens</i>	$\frac{\geq 10^5}{10^2}$ —	Good	—
21	70 M	Chronic cystitis BPH	—	4th	## +	<i>E. coli</i> —	$\geq 10^5$ —	Good	—

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Indwelling catheter	UTI grouping	Pyuria *	Bacteriuria *		Clinical efficacy	Side effect
						Species	Count/ml		
22	62 F	Chronic pyelonephritis Polycystic kidney	-	6th	## +	<i>E. coli</i> <i>Candida</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ³	Good	-
23	71 M	Chronic cystitis After prostatectomy	-	2nd	## ±	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁴	Good	-
24	74 M	Chronic cystitis After prostatectomy	-	2nd	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i>	≥10 ⁵ ≥10 ⁵	Poor	-
25	78 M	Chronic cystitis BPH	-	4th	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	≥10 ⁵ ≥10 ⁵	Poor	-
26	46 M	Chronic pyelonephritis Lt. VUR	-	3rd	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	≥10 ⁵ ≥10 ⁵	Poor	-
27	20 M	Chronic cystitis Urethral stricture	-	4th	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	≥10 ⁵ 10 ³	Poor	-
28	68 M	Chronic cystitis BPH	+	1st	+ -	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>	10 ⁴ ≥10 ⁵	Poor	-
29	74 M	Chronic cystitis After prostatectomy	-	6th	+ -	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ ≥10 ⁵	Poor	-
30	72 M	Chronic cystitis After prostatectomy	-	2nd	## ##	<i>Candida</i> <i>Candida</i>	≥10 ⁵ ≥10 ⁵	Poor	-
31	67 M	Chronic cystitis BPH	+	1st	+ ##	<i>Candida</i> <i>Candida</i>	≥10 ⁵ ≥10 ⁵	Poor	-

* Before treatment
After treatment

Table 6 Overall clinical efficacy of CINX in complicated UTI
0.4 g×2 / day, 5 days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	5	3	2	10 (50%)
Suppressed	1			1 (5%)
Replaced		1	1	2 (10%)
Unchanged	2		5	7 (35%)
Efficacy on pyuria	8 (40%)	4 (20%)	8 (40%)	Case total 20
Excellent	5 (25%)	Overall effectiveness rate 12 / 20 (60%)		
Good	7 (35%)			
Poor	8 (40%)			

Table 7 Overall clinical efficacy of CINX in each group

Group		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single infection	1st group	2 (10%)			2	0
	2nd group	4 (20%)	1	1	2	50
	3rd group	3 (15%)		2	1	67
	4th group	9 (45%)	4	3	2	78
	Sub total	18 (90%)	5	6	7	61
Mixed infection	5th group	0				0
	6th group	2 (10%)		1	1	50
	Sub total	2 (10%)		1	1	50
Total		20 (100%)	5	7	8	60

Table 8 Bacteriological response to CINX
in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	10	8 (80%)	2
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	2
<i>Candida</i>	3	1 (33%)	2
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. faecalis</i>	1	0	1
Total	22	14 (64%)	8

Table 9 Strains* appearing after CINX
treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	4 (50.0%)
<i>S. marcescens</i>	1 (12.5%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (12.5%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (12.5%)
<i>Candida</i>	1 (12.5%)
Total	8 (100%)

* Regardless of their bacterial count

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) : Inoculum size 10^8 cells / ml								Total
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>		4 / 4	3 / 3					0 / 1	7 / 8
<i>S. marcescens</i>					1 / 1			1 / 2	2 / 3
<i>P. aeruginosa</i>								1 / 2	1 / 2
<i>Candida</i>								1 / 3	1 / 3
<i>K. pneumoniae</i>								1 / 1	1 / 1
<i>P. mirabilis</i>						1 / 1			1 / 1
<i>S. faecalis</i>								0 / 1	0 / 1
Total		4 / 4 (100%)	3 / 3 (100%)		1 / 1 (100%)	1 / 1 (100%)		4 / 10 (40%)	13 / 19 (68%)

No. of strain eradicated / No. of strain isolated

(Table 8). 最も多くみられたのは *E. coli* の 10 株で、以下 Table に示すとおりである。*E. coli* の消失率は 80% であり、*S. marcescens* も 3 株中 2 株消失、全体としてみれば 22 株中 14 株 (64%) 消失と、複雑性尿路感染症からの分離菌に対しては良好な成績が得られた。投与後に出現した菌種をみると (Table 9), *S. faecalis* が 4 株と最も多く、Table に示したように総数でみると 8 株であった。投与前の分離株中で MIC を測定し得た 19 株について、投与後の消失率をみると (Table 10), 菌種に関係なく、MIC が高いものほど消失しにくい傾向にあると言える。すなわち inoculum size 10^8 cells/ml でみた場合、MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の 9 株は総て投与後消失しているのに比し、MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上ではその消失率は 10 株中 4 株で 40% であった。

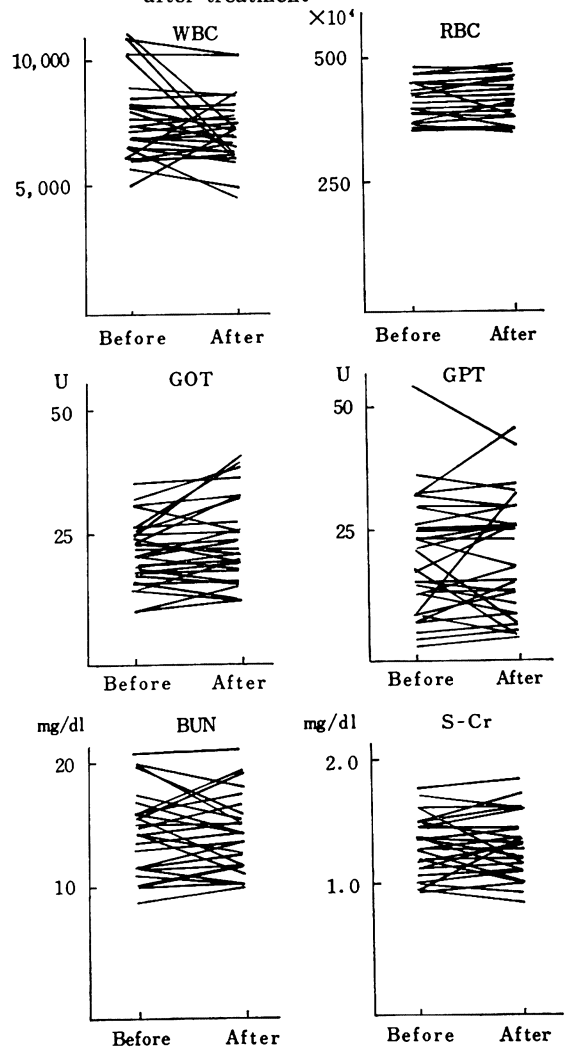
3. 副作用

自覚的な副作用としては複雑性尿路感染症例の症例 15 と症例 17 (Table 5) の 2 例にみられた。前者は胃痛を伴う胃腸障害であり、後者は軽度の顔面発疹であったが、いずれも投与に耐えうる範囲のもので投与終了とともに速やかに消失した。臨床検査成績でみると (Fig. 1), 投与前後において特に異常と思われる検査値の変化を示した例は認められなかった。また UTI 薬効評価基準を満足しえなかった 8 例についても、自覚的副作用、臨床検査値の異常を示した例はみられなかった。

考 案

従来より広く使用されている Nalidixic acid あるいは Oxolinic acid に CINX は類似の薬剤であるが、CINX は Nalidixic acid に比し通常量での尿中濃度を比較した場合に約 2 倍以上の濃度を示す²⁾ことや、その抗菌力がより強い³⁾などの理由より、とくに尿路感染

Fig. 1 Laboratory findings before and after treatment



症に対して有用であるとされている。

CINX は欧米では既に広く一般に使用されており、臨床効果についての報告も多い。臨床効果判定に際しての本邦の UTI 薬効評価基準と一様に比較しえないが、1日 1.0 g, 10 日間の投与で 20 例中 19 例に起炎菌の消失がみられたとの報告⁴⁾、1日 1.0 g, 1~2 週間投与で 146 例中 94% に有効であり混合感染例においてもその有用性に差がみられないとの成績⁵⁾や、51 例の女性の急性尿路感染症に 1日 1.0 g, 10 日間の投与で 94% が無菌尿となり、投与後 1 週目にて 72% が無菌尿であった⁶⁾など、その成績は優れたものである。

本邦においては第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウム⁷⁾においてその概要が明らかにされたが、これをみると臨床効果は、急性単純性膀胱炎においての有効率は 94.9%、複雑性尿路感染症では 60.8% に有効であったとの成績であった。今回、われわれが検討した臨床成績の急性単純性膀胱炎で 100%、複雑性尿路感染症で 60% の有効率と、よく一致したものであった。われわれの成績でみると従来の薬剤に比し、とくに複雑性尿路感染症においてもかなり良好な成績が得られたがその要因を個々の症例別に検討してみると、多くは外来患者を主体とし、カテーテル留置例、混合感染例が少なかったことなどが考慮せられる。

細菌学的効果をわれわれの成績でみると、菌種、感染症別に関係なく、MIC が inoculum size 10^8 cells/ml でみた場合、100 μ g/ml 以下では 100% の消失率であったのに比し、100 μ g/ml 以上のそれは 40% と明らかな差がみられた。シンポジウム⁷⁾での成績と比較した場合、とくに複雑性尿路感染症からの臨床分離菌において

は、MIC が 100 μ g/ml を境に細菌消失率が著明に減少している傾向とよく一致した結果が得られている。

つぎに副作用をみると CINX を投与し安全性を確認した 39 例のうち胃腸障害、顔面発疹を各 1 例ずつ認めたが軽度のものであり、臨床検査値の異常変動を示した症例はなく、CINX 投与におけるかなりの安全性が示されたと言える。

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) OTT, J. L. & W. E. WICK: Comparative resistance development studies with cinoxacin, oxolinic acid and nalidixic acid in human urine. Prog. Abst. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth., 14 th. Abst. 99, 1974
- 3) GIAMARELLOU, H. & G. G. JACKSON: Antibacterial activity of cinoxacin *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 688~692, 1975
- 4) PANWALKER, A. P.; H. GIAMARELLOU & G. G. JACKSON: Efficacy of cinoxacin in urinary tract infections. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 502~505, 1976
- 5) LANDES, R. R. & J. W. HALL: Cinoxacin: New antimicrobial agent for urinary tract infections. Urology 10: 312~316, 1977
- 6) ROUS, S. N.: Cinoxacin in the treatment of acute urinary tract infections: An evaluation of efficacy and a comparison of dosage schedules. J. Urol. 120: 196~197, 1978
- 7) 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

CLINICAL STUDY ON CINOXACIN

KOJI SAGAMI, MOTOHIRO FUJII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

HIROSHI NAKATSU and MITSURU FUKUSHIGE

Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital

Cinoxacin was used in the treatment of urinary tract infections in 40 patients. The dose was 200~400 mg orally twice a day for 3~5 days. Clinical efficacy of cinoxacin in acute simple cystitis was excellent in 9 cases and good in 2 cases. Overall effectiveness rate was 100%. The efficacy in complicated urinary tract infections was excellent in 5 cases, good in 7 cases and poor in 8 cases. Effectiveness rate was 60%.

Epigastralgia in 1 case and eruption in 1 case were observed, but no significant hematological, renal and hepatic toxicity was noted in this study.