

複雑性尿路感染症に対する Cinoxacin の臨床的検討

上領 頼 啓・酒徳治三郎

山口大学医学部泌尿器科学教室

佐長 俊 昭・金田 芳 孝

小倉記念病院泌尿器科

慢性複雑性尿路感染症と診断された 41 例に Cinoxacin を投与し、その有効性および安全性について検討を行なった。総合臨床効果は 32 例のうち著効 7 例、有効 10 例、無効 15 例で有効率は 53.1% であった。疾患病態群別効果では、単独感染、混合感染の有効率はそれぞれ 58.3%、37.5% であり単独感染のうちカテーテル留置群は 33%、前立腺術後感染症群は 0%、上部尿路感染症群は 50%、下部尿路感染症群は 78.6% であった。一方、混合感染ではカテーテル留置群は 25%、非留置群は 50% であった。細菌学的効果は分離菌 42 株のうち *E. coli* は 10 株で消失率 100%、*Serratia* は 8 株で消失率 12.5%、*P. aeruginosa* は 6 株で消失率 33.3%、*S. faecalis* は 4 株で消失率は 100%、*S. epidermidis*、*Citrobacter* はそれぞれ 2 株で消失率 50%、*Alcaligenes*、*P. cepacia*、*P. mirabilis* はそれぞれ 2 株で消失率 100%、*P.morganii*、*Acinetobacter*、*P. vulgaris*、*Klebsiella* はそれぞれ 1 株で消失率 100% であった。投与後の出現細菌は *Serratia*、*S. faecalis* がそれぞれ 2 株、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*P. cepacia*、*Klebsiella*、*S. epidermidis* がそれぞれ 1 株であった。MIC では *E. coli* は 10^8 および 10^9 cells/ml 接種菌量でそれぞれ 3.13、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示したが、*Serratia*、*P. aeruginosa* はいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。副作用は GPT の軽度の上昇、白血球数の軽度の減少が 1 例に、胃部不快感と嘔気が 1 例みられた以外は皆無であった。

緒 言

尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の治療は極めて困難であるが、その原因の 1 つにはこれらの患者から分離される菌のなかに従来は弱毒菌と考えられていたグラム陰性桿菌が増加してきており、それらがしばしば既存の抗生物質に耐性を示すようになってきたことが考えられる¹⁾。

1973 年米国 Eli Lilly 社で開発された²⁾経口用合成抗菌剤 Cinoxacin は尿路感染症において分離される大部分のグラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示し³⁾ MIC についても Nalidixic acid よりもすぐれていることが確認されている⁴⁾。

Cinoxacin (以下 CINX) は分子量 262.22 の淡黄色の結晶

性の粉末で化学構造式は Fig. 1 に示すように cinnol in ring を持った synthetic organic compound である²⁾。内服後はすみやかに吸収され、大部分が活性のまま尿中に排泄され、12 時間以上高濃度が持続すると報告されている⁵⁾。

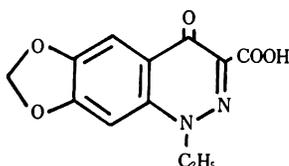
今回塩野義製薬株式会社から本剤の提供を受け、慢性複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性について検討する機会を得たので報告する。

1. 投与対象および投与方法

昭和 53 年 12 月から 54 年 5 月までの 6 カ月間に山口大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科において、慢性複雑性尿路感染症と診断された 16 歳以上の外来および入院患者で、有効性の検討対象症例としては、投与前の尿沈渣で膿球 5 \times / hpf 以上、尿細菌培養で生菌数 10^4 \times / ml 以上に限定した。

投与方法は 1 日投与量を 800 mg あるいは 400 mg とし、2 回にわけて経口投与した。投与期間は 5 日間とし投与開始日と終了時に以下の観察および検査項目を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CINX



2. 観察および検査項目

自覚症状：排尿痛，頻尿，残尿感について観察した。それぞれの症状の程度は極めて強い(卅)，明らかに病的(++)，軽度(+)，なし(-)と記載し，その内容については UTI 薬効評価基準⁶⁾を参考にした。

尿所見：膿尿の程度を尿沈渣で白血球が視野の1/2以上(卅)，30コ/hpf～視野の1/2未満(++)，10～29コ/hpf(+)，5～9コ/hpf(±)，0～4コ/hpf(-)と記載した。

尿細菌：1 ml 中の菌数を測定し，菌の同定を行なった。

抗菌力：CINX の MIC を化学療法学会標準法により 10^6 および 10^8 cells/ml 菌液接種で測定した。培地として，sensitivity test agar (Eiken) を使用した。

副作用：血液生化学的検査では白血球数，赤血球数，血小板，hematocrit，hemoglobin，BUN，S-GOT，S-GPT，alkaline phosphatase，S-creatinine を調べ，症状については消化器，皮膚，眼，神経症状を観察した。

3. 効果判定

臨床効果は自覚症状，膿尿，細菌尿に対する効果を検討し，また UTI 薬効評価基準⁶⁾に従って総合臨床効果を判定した。また，おのおのの症例を疾患病態によって群別し群別総合有効率および群構成率を記載した。細菌学的効果の判定には細菌学的効果，投薬後出現細菌，最小発育阻止濃度との関係について UTI 薬効評価基準の判定法⁶⁾を用いて検討した。

4. 成績

効果判定症例は慢性複雑性尿路感染症と診断された男18例，女14例の計32例で，平均年齢は65.6歳であった。32例のうちカテーテル留置例は10例，非留置例は22例で，臨床的診断は非留置例のうち上部尿路感染症2例，下部尿路感染症16例，前立腺術後感染症4例で，カテーテル留置例は上部尿路感染症4例，下部尿路感染症6例であった。これらの症例の基礎疾患は神経因性膀胱9例，膀胱癌，前立腺肥大症が各8例，水腎症3例，腎結石2例，前立腺結石，膀胱尿管逆流が各1例であった。手術後の症例は23例で，それらは TUR が7例，前立腺被膜下摘除術，子宮癌根治術がそれぞれ4例，直腸癌根治術，腎および腎盂切石術，腎瘻術がそれぞれ2例，膀胱部分切除術，尿管膀胱吻合術がそれぞれ1例であった (Table 1, 2)。自覚症状に対する効果では症状の消失を認めたものは頻尿で37.5%，排尿痛で53.3%

，残尿感で53.3%であった (Table 3)。膿尿の効果については正常化を示したものの13例 (40.6%)，改善4例 (12.5%)，不変15例 (46.9%) であった (Table 3)。細菌尿に対する効果では陰性化11例 (34.4%)，減少1

Table 1 Summary of cases in 32 patients treated with CINX

1) Sex :	male	18
	female	14
2) Age :	80 \leq	5
	70~79	7
	60~69	12
	50~59	6
	40~49	1
	\leq 39	1
3) Clinical diagnosis :		
	Without indwelling catheter	22
	Upper UTI	2
	Lower UTI	16
	Post operative infection	
	after prostatectomy	4
	With indwelling catheter	10
	Upper UTI	4
	Lower UTI	6
	Post operative infection	
	after prostatectomy	0
4) Underlying disease :		
	Neurogenic bladder dysfunction	9
	Bladder cancer	8
	BPH	8
	Hydronephrosis	3
	Kidney stone	2
	Prostatic stone	1
	VUR	1
5) Type of operation performed before administration of CINX		
	TUR	7
	Radical hysterectomy	4
	Simple prostatectomy	4
	Radical rectectomy	2
	Nephro (pyelo) lithotomy	2
	Nephrostomy	2
	Partial cystectomy	1
	Ureterovesicostomy	1

Table 2 Clinical results of CINX in 32 patients with complicated UTI

No. of case	Age Sex	Diagnosis	Type of operation	Catheter indwelt	UTI group	Treatment		Symptom *		Pyuria	Bacteriuria*		Evaluation	Side effect
						Dose mg X /day	Duration (days)	Pollakisuria	Miction pain		Sence of retention	Species		
1	53 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Radical hysterectomy	None	G 4	400x2	5	—	—	—	—	10 ⁶	Excellent	WBC ↓ GPT ↑
2	53 M	Chronic pyelonephritis Kidney stone	Pyelolithotomy	Kidney	G 5	400x2	5	+	—	+	—	10 ⁷ 10 ⁴	Poor	—
3	81 M	Chronic cystitis B P H	T U R	Urethra	G 5	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	—
4	80 F	Chronic cystitis Bladder cancer	T U R	None	G 6	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁴	Excellent	—
5	57 F	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	Trans uretero- ureterostomy	Kidney	G 1	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	—
6	62 M	Chronic cystitis B P H	Simple prostatectomy	None	G 6	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	—
7	72 M	Chronic cystitis Bladder cancer	None	Urethra	G 1	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁴	Moderate	—
8	64 F	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	Radical hysterectomy	Kidney	G 5	400x2	5	—	—	—	—	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	—
9	20 F	Chronic pyelonephritis V U R	None	None	G 3	400x2	5	—	—	+	—	10 ⁶	Excellent	—
10	74 M	Chronic cystitis B P H	None	None	G 4	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁴	Excellent	—
11	72 M	Chronic cystitis B P H	T U R	None	G 4	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁷ 10 ⁷	Moderate	—
12	64 M	Chronic cystitis Bladder cancer	T U R	None	G 4	200x2	5	+	—	—	—	10 ⁴	Moderate	—
13	63 M	Chronic cystitis Bladder cancer	T U R	None	G 4	200x2	5	—	—	—	—	10 ⁷ 10 ⁴	Poor	—
14	59 F	Chronic cystitis Bladder cancer	Partial cystectomy	None	G 4	200x2	5	—	—	—	—	10 ⁴ 10 ⁴	Moderate	—
15	83 M	Chronic cystitis Prostatic stone	None	Urethra	G 5	400x2	5	—	—	—	—	10 ⁶ 10 ⁶	Moderate	—
16	78 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	None	Urethra	G 1	200x2	5	—	—	—	—	10 ⁴ 10 ⁷	Poor	—
17	69 F	Chronic cystitis Bladder cancer	T U R	None	G 4	400x2	5	+	—	—	—	10 ⁶	Moderate	—

No. of case	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Type of operation	Catheter indwelt	UTI group	Treatment		Symptom *			Pyuria *	Bacteriuria*		Evaluation	Side effect
						Dose mg x /day	Duration (days)	Pollakiuria	Miction pain	Sence of retention		Species	Count		
18	82 M	Chronic cystitis Bladder cancer	None	None	G 4	400x2	5	-	-	-	##	<i>P. cepacia</i> (-)	10 ⁶	Excellent	-
19	62 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Radical hysterectomy	None	G 4	200x2	5	##	+	##	-	<i>Serratia Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁸	Poor	-
20	60 F	Chronic pyelonephritis Kidney stone	Pyelolithotomy	None	G 3	400x2	5	-	-	##	##	<i>Serratia Serratia</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	-
21	63 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	None	None	G 4	400x2	5	-	-	+	-	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	Excellent	-
22	67 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Radical rectectomy	None	G 4	400x2	5	##	##	##	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	Moderate	-
23	41 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	None	None	G 4	400x2	5	-	-	-	+	<i>Alcaligenes P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	-
24	63 M	Chronic cystitis B P H	None	None	G 6	400x2	5	##	-	-	+	<i>S. faecalis S. epidermidis S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Moderate	-
25	63 M	Chronic cystitis B P H	Simple prostatectomy	None	G 2	400x2	5	##	##	##	+	<i>Alcaligenes S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	-
26	78 M	Chronic cystitis B P H	Simple prostatectomy	None	G 6	200x2	5	-	-	##	+	<i>P. aeruginosa Serratia P. morgani P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	-
27	78 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Radical rectectomy	None	G 4	200x2	5	##	##	##	-	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁶	Excellent	-
28	58 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	None	Urethra	G 1	200x2	5	+	+	##	##	<i>E. coli S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	Moderate	-
29	81 F	Chronic cystitis Bladder cancer	T U R	Urethra	G 1	400x2	5	-	-	##	##	<i>Serratia Serratia</i>	10 ⁴ 10 ⁶	Poor	-
30	56 F	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	Nephrostomy	Kidney	G 1	400x2	5	-	-	-	##	<i>P. aeruginosa P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁷	Poor	-
31	69 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	Radical hysterectomy	None	G 4	200x2	5	##	-	-	##	<i>E. coli S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	Moderate	-
32	73 M	Chronic cystitis B P H	Simple prostatectomy	None	G 2	400x2	5	##	+	-	##	<i>P. aeruginosa P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Poor	-

* Before treatment
After treatment

例 (3.1%), 交代 8 例 (25%), 不変 12 例 (37.5%) であった。以上の成績から総合臨床効果を求めると 32 例のうち著効 7 例 (21.9%), 有効 10 例 (31.3%), 無効 15 例 (46.9%) で有効率は 53.1% となった (Table 4)。疾患病態群別効果では 32 例のうち単独感染 24 例 (75%), 混合感染は 8 例 (25%) で、単独感染のうちカテーテル留置群 6 例 (18.8%) の成績は有効 2 例, 無効 4 例

で有効率 33.3%, 前立腺術後感染症 2 例 (6.3%) はいずれも無効で有効率 0%, 上部尿路感染症 2 例 (6.3%) は著効 1 例, 無効 1 例で有効率 50%, 下部尿路感染症 14 例 (43.8%) は著効 5 例, 有効 6 例, 無効 3 例で有効率は 78.6% であった。従って単独感染 24 例の有効率は 58.3% であった。一方混合感染ではカテーテル留置群 4 例 (12.5%) のうち有効 1 例, 無効 3 例で有効率 25%, カテーテル非留置群 4 例 (12.5%) で著効 1 例, 有効 1 例, 無効 2 例で有効率 50% であった。従って混合感染 8 例の有効率は 37.5% であった (Table 5)。

次に細菌学的効果についてみると、分離された菌は全部で 42 株であった。そのうち *E. coli* は 10 株で総てが消失し消失率 100%, *Serratia* は 8 株で 1 株のみ消失し消失率 12.5%, *P. aeruginosa* は 6 株で 2 株が消失し消失率 33.3%, *S. faecalis* は 4 株で 4 株総て消失し消失率 100%, *S. epidermidis*, *Citrobacter* は各 2 株で 1 株が消失し, 消失率 50%, *Alcaligenes*, *P.*

Table 3 Effects on pyuria and symptoms

	No. of pts.	Normalized	Improved	Unchanged
Pyuria	卅	17		
	++	10	13	4
	+	5		15
Pollakisuria	16	6	4	6
Miction pain	13	7	5	1
Sence of retention	15	8	2	5

Table 4 Overall clinical efficacy of CINX

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		7	2	2	11 (34.4%)
Decreased				1	1 (3.1%)
Replaced		3	2	3	8 (25.0%)
Unchanged		3		9	12 (37.5%)
Efficacy on pyuria		13 (40.6%)	4 (12.5%)	15 (46.9%)	Case total 32
Excellent		7 (21.9%)			Overall effectiveness rate 17 / 32 (53.1%)
Moderate		10 (31.3%)			
Poor		15 (46.9%)			

Table 5 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)	6 (18.8%)		2	4	33 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (6.3%)			2	0 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	2 (6.3%)	1		1	50 %
	4th group (Lower U.T.I.)	14 (43.8%)	5	6	3	78.6%
	Sub total	24 (75 %)	6	8	10	58.3%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (12.5%)		1	3	25 %
	6th group (No catheter indwelt)	4 (12.5%)	1	1	2	50 %
	Sub total	8 (25 %)	1	2	5	37.5%
Total		32(100 %)	7	10	15	53.1%

Table 6 Bacteriological response to CINX

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	10	10(100 %)	0
<i>Serratia</i>	8	1(12.5%)	7
<i>P. aeruginosa</i>	6	2(33.3%)	4
<i>S. faecalis</i>	4	4(100 %)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	1(50 %)	1
<i>Alcaligenes</i>	2	2(100 %)	0
<i>P. cepacia</i>	2	2(100 %)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100 %)	0
<i>Citrobacter</i>	2	1(50 %)	1
<i>P.morganii</i>	1	1(100 %)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100 %)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	1(100 %)	0
<i>Klebsiella</i>	1	1(100 %)	0
Total	42	29(69.0%)	13

Table 7 Strains appearing * after CINX treatment

Isolates	No. of strains	
<i>Serratia</i>	2	(22.2%)
<i>S. faecalis</i>	2	(22.2%)
<i>E. coli</i>	1	(11.1%)
<i>P. cepacia</i>	1	(11.1%)
<i>Klebsiella</i>	1	(11.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(11.1%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(11.1%)
Total	9	(100%)

* : regardless of bacterial count

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in CINX treatment

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>	1 / 1	5 / 5		1 / 1	1 / 1		1 / 1	1 / 1	10 / 10
<i>Serratia</i>								1 / 8	1 / 8
<i>P. aeruginosa</i>								2 / 6	2 / 6

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>		2 / 2	3 / 3	1 / 1	1 / 1	1 / 1		2 / 2	10 / 10
<i>Serratia</i>								1 / 8	1 / 8
<i>P. aeruginosa</i>								2 / 6	2 / 6

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

cepacia, *P. mirabilis* は各 2 株で総て消失し消失率 100%, *P.morganii*, *Acinetobacter*, *P. vulgaris*, *Klebsiella* は各 1 株で総て消失し消失率は 100% であった (Table 6)。投与後の出現細菌は *Serratia*, *S. faecalis* がそれぞれ 2 株, *E. coli*, *P. cepacia*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* がそれぞれ 1 株で, 合計 7 菌種 9 株であった (Table 7)。

MIC では 10^8 cells/ml 接種菌量で *E. coli* は 10 株のうち 8 株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下でありそのピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあった。 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示した 2 株も CINX 投与終了後の尿培養でいずれも消失していた。*Serratia*, *P. aeruginosa* はいずれも MIC は $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。一方 10^8 cells/ml 接種菌量での MIC では, *E. coli* は 10 株のうち 2 株は $>100 \mu\text{g/ml}$ であったが残り 8 株は $50 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, そのピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。*Serratia*, *P. aeruginosa* はそれぞれ 1 例, 2 例と菌の消失を認めているにもかかわらずその MIC は $>100 \mu\text{g/ml}$ を示した (Table 8)。

安全性については, 有効性の検討対象とならなかった複雑性尿路感染症 9 例を含め合計 41 例について検討した。血液生化学的検査では 1 例に WBC の軽度減少,

Table 9 Side effect observed in 41 patients treated with CINX

Symptom	
Gastrointestinal	1 (2.48%)
Abnormal value	
WBC ↓	1 (2.48%)
GPT ↑	1 (2.48%)

Table 10 Laboratory test results before and

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Plate ($\times 10^4$)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	490	486	13.1	13.1	40.0	40.0	6,300	3,200	21.8	8.0
2	330	320	10.6	10.3	33.0	31.2	7,500	6,500	20.3	28.6
3	470	483	14.2	14.9	43.6	46.5	11,700	7,800	17.2	10.4
4	—	—	—	—	—	—	—	—	28.2	24.8
5	432	432	13.0	12.8	40.1	39.5	13,900	10,800	18.6	27.4
6	514	450	15.1	15.1	44.9	48.0	8,800	6,000	12.8	13.0
7	395	343	11.5	12.2	33.9	35.6	4,000	5,800	16.0	11.2
8	296	281	9.4	8.7	28.6	26.9	23,500	21,700	24.8	33.2
9	487	—	14.3	—	42.1	—	8,900	—	23.6	—
10	382	408	12.6	13.2	36.8	39.1	4,600	4,700	17.2	23.2
11	411	384	14.0	12.7	41.1	37.9	8,500	6,000	25.6	11.0
12	403	417	13.2	14.0	38.7	40.3	4,100	4,300	14.0	11.7
13	500	468	9.3	8.9	34.8	33.3	11,500	5,400	58.4	42.4
14	452	461	14.0	14.7	42.0	43.7	4,600	4,900	14.6	9.8
15	437	414	14.7	14.1	42.2	40.8	4,700	5,500	14.0	10.5
17	435	428	8.7	8.7	33.9	32.2	8,600	8,700	31.4	34.0
18	390	388	13.3	12.8	38.6	37.6	7,400	5,100	8.4	7.6
19	388	415	12.1	12.5	36.8	38.2	3,600	5,600	11.6	7.2
20	378	371	12.1	11.9	36.4	35.4	4,000	7,000	17.6	24.0
23	557	487	18.4	15.0	52.0	49.0	4,700	6,900	—	—
24	451	437	14.7	14.5	44.0	44.0	6,400	6,800	38	—
25	395	451	13.7	13.8	41.2	43.5	6,200	6,400	—	—
26	324	529	11.5	16.6	34.6	47.5	6,300	5,200	9.2	18.0
27	375	418	12.6	13.9	37.0	41.3	8,100	4,900	13.2	15.6
28	370	359	11.6	11.2	34.5	32.8	5,000	5,100	12.9	13.6
29	862	831	20.0	19.6	67.3	64.3	9,300	9,400	53.6	31.0
30	436	466	12.8	13.8	38.7	41.1	7,000	6,500	13.2	11.2
31	464	498	11.6	11.8	39.9	42.3	5,900	4,900	42.2	22.8
32	381	—	11.2	—	35.0	—	9,200	—	14.1	—
33	436	440	11.6	11.6	38.2	38.4	5,000	6,700	19.7	28.8
34	392	434	12.9	14.2	36.0	40.0	4,100	5,200	—	—
35	379	365	13.5	12.5	37.0	33.0	6,600	3,800	—	—
36	372	377	12.3	12.7	32.5	36.7	5,000	5,600	20.4	11.7
37	400	405	13.1	13.6	37.3	39.8	5,500	4,600	8.0	9.4
38	455	455	13.1	13.2	40.9	41.0	7,100	7,900	24.4	21.2
39	448	435	14.1	13.7	40.2	39.5	3,800	2,900	11.4	12.4
41	406	410	13.1	13.3	39.5	39.1	7,000	6,600	18.4	17.6

GPT の軽度上昇がみられた以外総て異常なく、その1例も投与終了後2週間後の検査でいずれも正常に復した。自覚症状では胃部の不快感、嘔気を第1日目に訴えたため、以後投与を中止した1症例を除き他は全く異常なかった (Table 9, 10)。

5. 考 按

複雑性尿路感染症の患者からの分離菌には多剤耐性化の傾向をもった化学療法に抵抗性を示す菌種が増加しつつある^{1,7)}。それらは本来は弱毒菌と考えられていた *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus* あるいは

after treatment of CINX

S-GOT		S-GPT		Al-pase		BUN (mg/dl)		S-creatinine (mg/dl)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
16	19	16	31	28	30	13	13	1.1	1.1
—	—	—	—	—	—	12	12	2.0	2.0
28	20	18	20	28	32	16	14	1.5	1.3
17	40	3	8	35	15	18	18	1.2	1.2
13	11	12	10	31	30	26	12	1.4	1.2
29	30	21	19	29	33	20	18	1.5	1.5
9	9	4	3	19	20	10	23	1.6	1.5
11	14	10	14	72	56	24	20	1.9	1.9
11	9	6	3	18	26	14	12	1.4	1.5
21	17	15	13	26	29	13	14	1.2	1.2
12	22	10	13	33	25	20	20	1.2	1.3
14	18	11	8	38	39	16	15	1.3	1.3
15	11	11	8	47	36	14	18	1.3	1.3
33	37	36	42	29	37	10	12	0.8	1.2
16	19	11	7	20	21	21	18	1.5	—
11	18	16	8	59	59	15	16	0.8	1.2
18	14	10	6	25	28	21	23	1.2	1.3
13	15	11	11	28	28	18	19	0.8	1.1
14	14	11	7	45	43	16	15	0.9	1.0
7	7	7	3	2.7	2.7	7	9	0.9	0.8
6	7	4	3	1.4	1.5	12	11	1.0	0.7
13	10	6	11	1.6	1.5	11	12	—	—
15	13	7	6	36	34	10	12	1.4	—
14	13	11	3	28	23	13	16	1.2	1.3
9	11	4	8	37	44	19	17	1.2	1.0
16	16	6	7	44	47	22	19	1.3	0.6
16	17	10	11	37	42	17	23	1.5	1.8
14	13	5	5	69	74	14	12	1.0	1.1
12	15	7	8	16	18	13	11	1.3	1.4
14	13	1	5	77	71	13	9	0.8	0.9
19	24	14	16	18	20	25	23	—	—
35	32	38	15	65	55	12	16	0.9	0.9
11	10	5	7	28	27	21	19	1.7	1.6
14	20	8	17	32	40	22	14	1.6	1.3
12	14	6	8	37	35	15	17	1.0	1.1
24	27	17	25	31	32	12	12	1.3	1.0
14	10	3	4	37	36	13	14	1.3	1.5

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌類であり、こうした opportunistic infection に対して有効な薬剤の開発が望まれていた。CINX は既に JONES⁸⁾らにより臨床分離株 2,968 株について抗菌性が検討されており *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *P. vulgaris*, *P. morgani* 等に強い抗菌活性を示している。

さて今回投与した 32 例からは 13 種類 42 株の菌が分離され、*E. coli* が 10 株と最も多く、ついで *Serratia* 8 株、*P. aeruginosa* 6 株の順であり、この上位 3 種の菌で全体の半数以上を占めている。*E. coli* に対して菌の消失率は 100% であり、MIC も接種菌量 10^6 cells/ml で 2 株は ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ を示したが残りは 1.56~25

μg/ml に分布し、そのピークは 3.13 μg/ml であった。10⁸ cells/ml 接種の場合でも上記 2 株を除き 3.13~50 μg/ml に分布し、そのピークは 6.25 μg/ml にあった。一方 *Serratia*, *P. aeruginosa* に対する消失率はそれぞれ 12.5%, 33.3% と低く MIC も 10⁶ cells/ml 接種でともに 200~≥800 μg/ml に分布しており、両者を起炎菌とする尿路感染症にはあまり期待できないようである。しかしながら *P. morgani*, *P. vulgaris*, *Alcaligenes*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, あるいはブドウ糖非発酵菌である *P. cepacia*, *Acinetobacter* には株数が少なくて効果の点は結論づけることは出来ないが消失率は 100% であった。

総合臨床効果は 53.1% で LANDES らの成績⁹⁾ よりかなり低いが、これは投与量の相違によることも勿論であるが、本症例の約 1/3 はカテーテル留置例であり、その臨床効果は 30% と低い値を示したことも 1 つの原因であろう。従って長期にわたるカテーテル留置例は一旦感染を生じると極めて難治性であり、頻回の膀胱洗浄も効果なく、閉鎖式持続導尿法や間欠的自己導尿法あるいは洗浄液の改善等も考慮されるべきである。また基礎疾患の内容や手術の有無も臨床成績に大きく影響すると思われる。手術後の症例は 32 例中 23 例 (72%) と多かったが、手術後は栄養状態の低下、β-lactum 系抗生剤の長期投与等で *Serratia* の出現率が非常に高く¹⁰⁾、本症例において分離された *Serratia* 8 株も総て術後の症例でありこの *Serratia* に対して抗菌性が弱かったことも有効率の低い原因の 1 つであると考えられる。

疾患病態群別効果では混合感染の有効率は 37.5% と非常に低かったが、これも混合感染 8 例のうち 7 例に *Serratia* か *P. aeruginosa* が分離されているためと思われる。しかし単独感染の有効率は 58.3% でとくに下部尿路感染の場合、総合臨床効果を 26% も上まわる 78.6% の高い有効率を示した。

副作用は LANDES⁹⁾ の報告によると 146 人のうち 4

人 (2.7%) に皮膚症状を認めているが、Nalidixic acid 投与時に見られる脳神経症状あるいは消化器症状はなかったと述べている。本症例でも前述の如く 41 人中わずか 1 人に消化器症状、1 人に白血球の軽度減少と GPT の軽度上昇を見たにすぎず、安全性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博, 亀岡百合子: ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の抗菌剤感受性。最新医学 32: 1454~1459, 1977
- 2) WICK, W. E.; D. A. PRESTON, W. A. WHITE & R. S. GORDEE: Compound 64716, a new synthetic antibacterial agent. Antimicrob. Agents & Chemother. 4 (4): 415~420, 1973
- 3) KURTZ, S. & M. TURCK: Notes: *In vitro* activity of cinoxacin, an organic acid antibacterial. Antimicrob. Agents & Chemother. 7(3): 370~373, 1975
- 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) BURT, R. A. P.; T. MORGAN, J. PAYNE & R. M. BONNER: Cinoxacin concentrations in plasma, urine and prostatic tissue after oral administration to man. Br. J. Urol. 49: 147~152, 1977
- 6) 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
- 7) 五島瑳智子: 細菌感染症起炎菌の変遷。治療学 3(2): 149~154, 1978
- 8) 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
- 9) LANDES, R. R. & J. W. HALL: Cinoxacin: New antimicrobial agent for urinary tract infections. Urology 10(4): 312~316, 1977
- 10) 上領頼啓, 酒徳治三郎: *Serratia* 感染症の実態と対策。西日本化学療法学会予講集。昭和54年12月6~7日

CLINICAL EVALUATION OF CINOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YORIAKI KAMRYO and JISABURO SAKATOKU

Department of Urology, Yamaguchi University, School of Medicine

(Director : Prof. J. SAKATOKU)

TOSHIAKI SACHO and YOSHITAKA KANEDA

Department of Urology, Kokura Memorial Hospital

Cinoxacin (CINX) was administered orally to 41 patients with complicated urinary tract infection. The effectiveness of this drug was estimated in 32 cases. The results obtained were as follows.

- 1) The clinical results of CINX were excellent in 7 cases, moderate in 10 cases and poor in 15 cases out of 32, overall effective rate being 53.1%.
- 2) Classified by type of infection according to criteria for evaluation of efficacy of antimicrobial agents on UTI recommended by UTI committee, the efficacy rate was 58.3% in single infection and 37.5% in mixed infection.
- 3) Bacteriologically, 43 strains were isolated and the following results were obtained. Eradicated were 10 / 10 of *E. coli*, 1 / 8 of *Serratia*, 2 / 6 of *P. aeruginosa*, 4 / 4 of *S. faecalis*, 1 / 2 of *S. epidermidis*, 1/2 of *Citrobacter*, 2/2 of *Alcaligenes*, 2/2 of *P. cepacia*, 2/2 of *P. mirabilis*, and 1/1 of *Klebsiella*.
- 4) Two of 41 patients exhibited side effect : One patient with nausea and one with elevated serum GPT and slight leucopenia.