

## 尿路感染症に対する Cinoxacin の使用経験

水之江義充・中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

(主任：百瀬俊郎教授)

江本侃一・相戸賢二・木下徳雄

浜の町病院泌尿器科

原 三信・原 孝彦・角田和之・山口秋人・宮崎良春

三信会原病院泌尿器科

尾本徹男・八木拓朗・井口厚司・中洲 肇

九州厚生年金病院泌尿器科

永 芳 弘 之

新日本製鉄八幡製鉄所病院泌尿器科

清 原 宏 彦

清原クリニック

1. 昭和53年10月から昭和54年6月までに九州大学泌尿器科および関連5施設泌尿器科の外来または、入院患者で尿路感染を有した45例に Cinoxacin を投与し、その臨床効果と安全性の検討を行なった。

2. 投与期間は2日間1例、3日間23例、4日間2例、5日間17例、7日間2例であり、投与方法は、800 mg/日分2が38例、分4が7例であった。

3. 主治医判定がなされた単純性尿路感染症34例では有効率(著効+有効)は94.1%であり、複雑性尿路感染症10例では、60.0%であった。単純性、複雑性の合計の有効率は86.4%を示した。

4. UTI 薬効評価基準(第2版)合致例による急性単純性膀胱炎に対する Cinoxacin の総合臨床効果は20例中著効17例、有効3例であり、総合有効率は、100%であった。複雑性尿路感染症については、5例中著効3例、無効2例であり、総合有効率は60.0%であった。

5. 細菌学的効果をみると、38株中、消失33株、不変3株、不明2株であり、消失率は、91.7%であった。

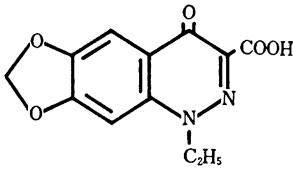
6. 自覚的副作用は、全身掻痒感、口内炎および蕁麻疹の各1例、計3例に認められ、全身掻痒感の症例は投薬を中止した。なお、3例共投与終了後速やかに症状は消失した。臨床検査成績では異常を認めなかった。

### 1. 序 文

Cinnoxacin (以下 CINX と略記) は米国 Eli Lilly 社で開発された新キノロンカルボン酸系抗菌剤で、分子式は  $C_{12}H_{10}N_2O_8$ 、構造式は Fig. 1 に示すとおりである。現在までの基礎的研究の結果、多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を有することが判明している。特に実験的腎盂腎炎において Nalidixic

acid (以下 NA と略記)、Pipemidic acid (以下 PPA と略記) よりすぐれた成績を示し、吸収、排泄についても、内服後速やかに吸収され大部分が活性のまま尿中へ排泄され、血中濃度に比し、肺、肝内濃度は低いが、高い腎内濃度が得られている。安全性をみると、この系統の薬剤に特有とされる中枢神経作用は NA に比して低く、幼若犬にみられる関節障害も NA、PPA より低い結果を得ている<sup>1)</sup>。以上より、本剤は安全性が

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin



高く、尿路感染症に優れた効果を示すものと思われる。

われわれは、九州大学泌尿器科と浜の町病院泌尿器科、三信会原病院泌尿器科、九州厚生年金病院泌尿器科、新日本製鉄八幡製鉄所病院泌尿器科および清原クリニックにおいて各種尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその結果を報告する。

## 2. 投与対象、投与方法および効果判定

昭和53年10月から昭和54年6月までの九州大学泌尿器科および関連5施設・泌尿器科の外来、入院症例のうち各種尿路感染症を有する45例にCINXを投与した。年齢は18歳から78歳であり、投与日数は2日～7日間であった。投与方法は、1日800mgを朝・夕食後400mgずつ2回分服させたものが38例、毎食後と就寝前に200mgずつ4回分服させたものが7例であった。臨床効果の判定はUTI研究会薬効評価基準(第2版)<sup>2)</sup>にて行なった。なお、別に主治医判定による臨床効果も検討した。分離菌のMICは接種菌量 $10^6$  cells/mlと $10^8$  cells/mlについて日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

## 3. 成績

投与45例の詳細はTable 1に示すとおりであり、主治医判定による臨床効果は、総括すると著効31例、有効7例、やや有効2例、無効4例、不明1例、有効率86.4%であった。単純性尿路感染症34例と複雑性尿路感染症11例とを別に小括してみると単純性は、著効27例、有効5例、やや有効1例、無効1例、有効率94.1%、複雑性は著効4例、有効2例、やや有効1例、無効3例、不明1例、有効率60.0%であった(Table 2)。UTI薬効評価基準に合致した症例についてみると急性単純性膀胱炎20例に対する総合臨床効果はTable 3に示すとおりであり、著効17例、有効3例で総合有効率は100%であった。同じく複雑性尿路感染症5例については著効3例、無効2例であり、総合有効率は60.0%であった(Table 4)。

尿分離菌の推移を菌量 $10^4$  cells/ml以上の菌株についてみると、*E. coli* 29株中消失27株、不明2株、

*S. epidermidis* 2株中消失2株、*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Proteus* sp., *S. faecalis* 各1株はすべて消失。*Pseudomonas*, *Serratia* 各1株は共に不変であった。細菌学的消失率は91.7% (33/36)となる(Table 5)。なお、本剤投与後出現菌は*P. aeruginosa* 1株と*Acinetobacter* 1株であった。

## 4. 副作用

副作用は、全身痒痒感1例、口内炎1例および蕁麻疹1例の計3例が認められた。末梢血の赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン(Hb)、S-GOT、S-GPT、BUN、クレアチニン等の臨床検査成績では投与後異常を認めなかった(Fig. 2)。

## 5. 考 按

CINXと近似した構造を持つNA、PA、PPA、Miloxacin (MLX)が尿路感染症に対して優れた効果を示すことは、われわれもすでに報告している<sup>3-6)</sup>。CINXは、*in vitro*において大部分のグラム陰性菌に強い抗菌力を持ち、NAと同様のスペクトラムを示し、*in vivo*では*E. coli*, *P. mirabilis*によるラットの実験的上行性腎盂腎炎で、NAの3～4倍の有効率を示すことが報告されており、これは、本剤の高い尿中濃度によるものと考えられている<sup>1)</sup>。以上の基礎成績より尿路感染症に有用と思われたので本剤の投与を試みた次第である。その臨床効果を見ると主治医判定では急性単純性尿路感染症に対する有効率は94.1%であり、複雑性尿路感染症には60.0%であった。単純性尿路感染症の分離菌を見ると、*E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*が29株中27株を占めており、高い有効率を示したのも本剤の特性からして当然の結果と思われる。ただMICの高い*S. epidermidis*も2株中2株が消失しており、このことは、本剤の尿中濃度が高い特質に何らかの機転が加わり、非常に高濃度の状態が得られたためとも考えられるが、尿中濃度を測定していないので断定はできない。

複雑性尿路感染症で無効であった症例No. 36, 43の2症例は*Pseudomonas*と*Serratia*によるものであり、また、症例45はMIC 800  $\mu$ g/ml以上の*C. freundii*であり、基礎的研究からも効果は期待され得ない菌種であった。複雑性であっても分離菌が*E. coli*, *Proteus* sp.であったものは有効率が100%であり、投与の適応を誤まらなければ、複雑性尿路感染症にも本剤は非常に有用な薬剤であると言える。

副作用は全身痒痒感1例、口内炎1例、蕁麻疹1例の計3例を認めた。全身痒痒感の症例は2日間で投薬を中

Table 1 Clinical summary of urinary tract infection cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
				Dose (g × /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC 10 <sup>8</sup>	MIC 10 <sup>6</sup>	UTI		Dr.
1	25 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	3.13 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
2	49 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> 0	3.13 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
3	30 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	3.13 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
4	23 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>5</sup> 0	6.25 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
5	24 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	6.25 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
6	34 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>5</sup> 0	3.13 3.13	1.56 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
7	28 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> 0	3.13 3.13	1.56 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
8	68 F	Acute cystitis None		0.2 × 4	4	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> 0	12.5 6.25	6.25 6.25	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
9	23 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0			Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
10	46 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	+ -	<i>S. epidermidis</i> -	10 <sup>4</sup> 0			Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
11	48 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	+ -	+ ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> 0	3.13 3.13	3.13 3.13	Good Good	Dr. Good	None
12	46 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0			Good Good	Dr. Good	Stomatitis
13	19 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	## +	<i>E. coli</i> -	10 <sup>3</sup> 0	6.25 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
14	34 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	+ -	- -	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>			Excellent Excellent	Dr. Excellent	None
15	30 F	Acute cystitis None		0.4 × 2	3	## -	± ##	- -	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>			Excellent Excellent	Dr. Excellent	None

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (g×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC 10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>	UTI	Dr.	
16	29 F	Acute cystitis None		0.2×4	2	— —	+ ?	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>8</sup> 0	800 800		Good	General itching
17	29 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	++ —	— —	— ?	<10 <sup>3</sup> ?			Excellent	None
18	24 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	++ —	+ ?	<i>S. epidermidis</i> ?	<10 <sup>3</sup> ?	100 100		Excellent	None
19	18 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	++ —	## ?	<i>E. coli</i> ?	10 <sup>7</sup> ?			Excellent	None
20	22 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	## —	## ?	<i>E. coli</i> ?	10 <sup>5</sup> ?	3.13 3.13		Excellent	None
21	26 F	Acute cystitis None		0.2×4	4	— —	— ?	<i>S. epidermidis</i> <i>Acinetobacter</i>	<10 <sup>3</sup> 10 <sup>4</sup>	200 100	200 50	Poor	None
22	78 M	Acute cystitis None		0.4×2	5	++ +	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0			Excellent	None
23	72 F	Acute cystitis None		0.4×2	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> 0			Excellent	None
24	53 M	Acute cystitis None		0.4×2	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0			Excellent	None
25	38 F	Acute cystitis None		0.4×2	5	++ —	++ ±	<i>P. mirabilis</i> —	10 <sup>1</sup> 0			Good	None
26	37 F	Acute cystitis None		0.2×4	3	++ +	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> 0	50 50	Good	Good	None
27	58 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> 0	3.13 3.13	Excellent	Excellent	None
28	53 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0	3.13 3.13	Excellent	Excellent	None
29	49 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0	6.25 3.13	Excellent	Excellent	None
30	32 F	Acute cystitis None		0.4×2	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0		Excellent	Excellent	None

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (g×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC 10 <sup>8</sup> 10 <sup>6</sup>	UTI	Dr.	
31	F	Acute cystitis None		0.4×2	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> 0	6.25 6.25	6.25 6.25	Excellent Excellent	None
32	F	Acute cystitis None		0.4×2	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>5</sup> 0	6.25 6.25	6.25 6.25	Excellent Excellent	None
33	F	Acute cystitis None		0.4×2	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0	3.13 3.13	3.13 3.13	Excellent Excellent	None
34	F	Acute pyelonephritis None		0.4×2	5	— —	## ##	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup> 0	6.25 6.25	3.13 6.25	Fair	None
35	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	0.4×2	5	— —	+ —	<i>S. faecalis</i> —	10 <sup>4</sup> 0			Excellent	None
36	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-5	0.4×2	5	— —	## +	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>			Poor	None
37	F	Chronic pyelonephritis VUR	G-3	0.4×2	5	## —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> 0			Excellent	None
38	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	0.4×2	5	— —	— —	<i>Proteus</i> sp. —	10 <sup>6</sup> 0	12.5	6.25	Excellent	None
39	M	Chronic pyelonephritis Left renal stone	G-3	0.2×4	5	— —	+ —	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	<10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>	200 100	100 100	Good	None
40	M	Postprostatectomy UTI Postope. of TUR-P	G-2	0.2×4	5	+ +	+ —	— —	0 0			Unknown	None
41	M	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy	G-4	0.2×4	5	— —	## +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>			Fair	None
42	F	Chronic cystitis Urethral stenosis	G-4	0.4×2	7	— —	## +	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> 0			Good	None
43	M	Postprostatectomy UTI Postope. of TUR-P	G-2	0.4×2	7	— —	## ##	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>			Poor	None
44	F	Chronic pyelonephritis Left renal stone	G-3	0.4×2	5	+ +	## —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>5</sup> 0	6.25	3.13	Excellent	Nettle rash
45	M	Chronic pyelonephritis Urethral stenosis Left renal stone Prostatic stone	G-3	0.4×2	5	— —	## ##	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	>800 >800	>800 >800	Poor	None

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

Table 2 Clinical results of cinoxacin in urinary tract infections

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Effective rate (%)
Simple U.T.I.	Acute cystitis	33	27	5		1		97.0
	Acute pyelonephritis	1			1			
	Sub total	34	27	5	1	1	0	94.1
Complicated U.T.I.	Chronic cystitis	5	2	1	1	1		60.0
	Chronic pyelonephritis	4	2	1		1		75.0
	Postprostatectomy UTI	2				1	1	
	Sub total	11	4	2	1	3	1	60.0
Total		45	31	7	2	4	1	86.4

Table 3 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	17	1	1	1						20 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		19 (95.0%)			1 (5.0%)			0			Case total
Efficacy on pyuria		18 (90.0%)			1 (5.0%)			1 (5.0%)			
		Excellent			17 (85.0%)			Overall effectiveness rate 20 / 20 (100%)			
		Moderate			3						
		Poor			0						

Table 4 Overall clinical efficacy of cinoxacin in complicated UTI

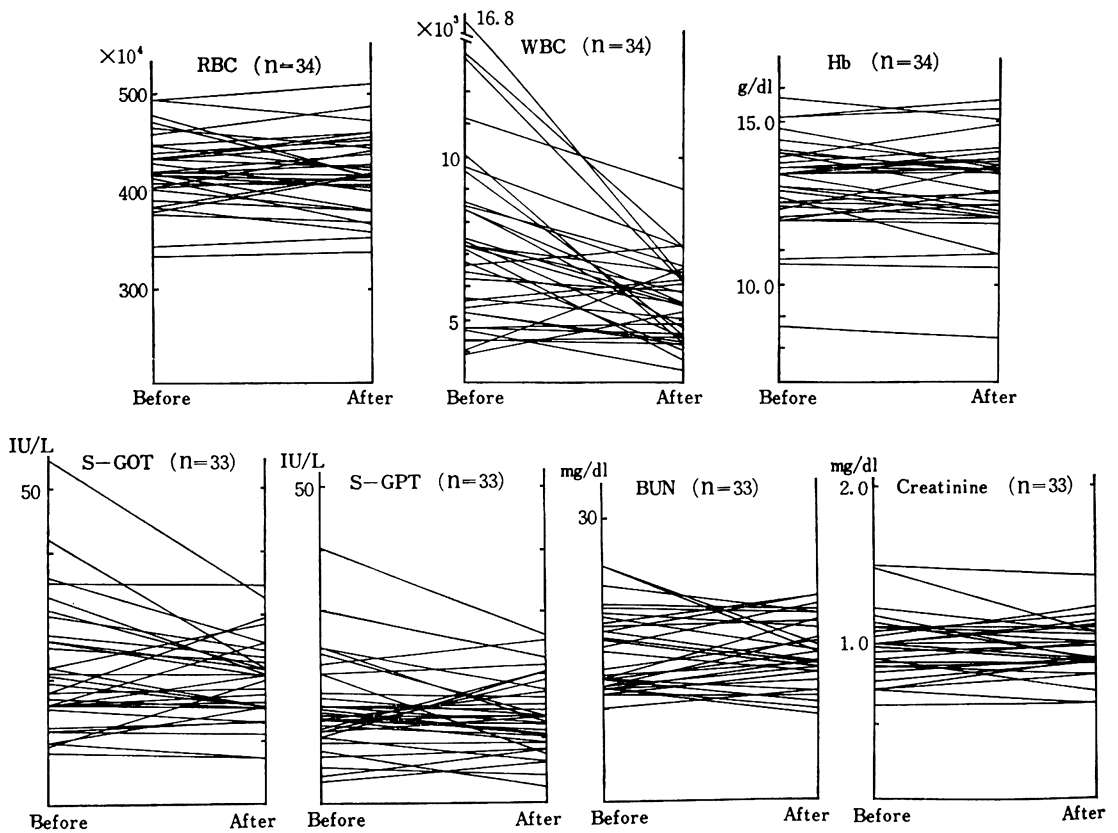
Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	3			3 (60.0%)
Decreased				0
Replaced				0
Unchanged			2	2 (40.0%)
Efficacy on pyuria	3 (60.0%)	0	2 (40.0%)	Case total 5
	Excellent	3 (60.0%)		Overall effectiveness rate 3 / 5 (60.0%)
	Moderate	0		
	Poor	2		

Table 5 Bacteriological response to cinoxacin in U.T.I.

	Organisms*	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Unknown
Simple U.T.I.	<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100.0%)		2
	<i>E. coli</i>	25	23 (100.0%)		
	<i>P. mirabilis</i>	1	1		
	<i>P. vulgaris</i>	1	1		
	Sub total	29	27 (100.0%)		
Complicated U.T.I.	<i>S. faecalis</i>	1	1		
	<i>E. coli</i>	4	4 (100.0%)		
	<i>Proteus sp.</i>	1	1		
	<i>C. freundii</i>	1		1	
	<i>Pseudomonas</i>	1		1	
	<i>Serratia</i>	1		1	
	Sub total	9	6 (66.7%)	3	
Total		38	33 (91.7%)	3	2

\* Bacterial count :  $\geq 10^4$  cells/ml

Fig. 2 Results of laboratory examination



止したが鎮痛剤を併用していたので直接本剤に起因するものかどうかは不明である。口内炎および蕁麻疹の症例は投与を中止していない。なお、3例とも投薬終了後速やかに症状は消失した。

基礎的研究の成績をみると、ラットにおける亜急性毒性試験により本剤 100 mg/kg/日 以上を 35 日間投与すると結晶尿による尿路障害が認められている<sup>1)</sup>。今回われわれは、腎機能、肝機能検査を含め、一般血液学的検査を 33~34 例に行なったが投与後 1 例も異常を認めなかった。なお、結晶尿は 1 例にも認めなかった。今回の投与量、投与日数では問題はないと思われるが、大量長期投与には充分注意を払う必要があると思われる。

## 文 献

1) 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

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) 熊沢浄一，他 24 名：急性単純性膀胱炎に対する Pir-omidic acid の効果，二重盲検比較試験。Chemotherapy 19：657~664, 1971

4) 熊沢浄一，伊藤秀明，稗田 定，百瀬俊郎：尿路感染症に対する Pipemidic acid の使用経験。Chemotherapy 23：3121~3125, 1975

5) 熊沢浄一，他 44 名：急性単純性膀胱炎に対する Pipe-midic acid (PPA) の効果，二重盲検比較試験。西日泌尿 38：112~134, 1976

6) 熊沢浄一，松本哲朗，百瀬俊郎，横山謙二：尿路感染症に対する AB-206 の使用経験。Chemotherapy 26：224~228, 1978



## CLINICAL EXPERIENCE OF CINOXACIN ON URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIMITSU MIZUNOE, SEIICHI NAKAMUTA, JYOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE

(Director: Prof. S. MOMOSE)

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KANICHI EMOTO, KENJI AITO and NORIO KINOSHITA

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

SANSHIN HARA, TAKAHIKO HARA, KAZUYUKI TSUNODA,

AKITO YAMAGUCHI and YOSHIHARU MIYAZAKI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

TETSUO OMOTO, HIROO YAGI, ATSUSHI IGUCHI and HAJIME NAKASU

Department of Urology, Kyushu Kosei-nenkin Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI

Department of Urology, Shin Nihon Seitetsu Yawata Hospital

HIROHIKO KIYOHARA

Kiyohara Urological Clinic

1. Cinoxacin was administered to 45 patients with urinary tract infections diagnosed from October 1978 to June 1979 at the Department of Urology of Kyushu University and of 5 relevant hospitals.

2. Of 45 cases with urinary tract infections, 38 cases received 800 mg of the compound a day in 2 divided doses and 7 cases received 800 mg a day in 4 divided doses. Of all cases, 1 case was given for 2 days, 23 cases for 3 days, 2 cases for 4 days, 17 cases for 5 days and 2 cases for 7 days.

3. Clinical efficacy was proved at 94.1% in 34 cases with acute simple urinary tract infections and 60.0% in 11 cases with chronic complicated urinary tract infections according to the judgment of the doctor in charge of this study.

4. Overall clinical efficacy was proved at 100% in 20 cases with acute simple cystitis according to criteria for evaluation of efficacy of antimicrobial agents on acute simple U. T. I..

On the other hand, 60.0% of overall clinical efficacy was obtained in 5 cases with chronic complicated urinary tract infections according to criteria for evaluation of efficacy of antimicrobial agents on chronic complicated U. T. I. in Japan.

5. Bacteriologically, bacteria vanished in 33 strains of 38.

6. Side effects were seen in 3 cases with a stomatitis, a general itching and a nettle rash.

Anyway, those symptoms disappeared immediately after discontinuation of the administration without any special treatment. No abnormality was observed on laboratory findings.