

尿路感染症に対する Cinoxacin の臨床的検討

境 優一・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

久留米大学泌尿器科および関連病院泌尿器科の外来患者のうち尿路感染症 26 例に、新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin を投与し、その臨床効果と副作用の検討を行った。

投与方法は、本剤を 1 回 200 mg, 1 日 4 回、急性単純性尿路感染症には 3 日間、慢性複雑性尿路感染症には 5 日間経口投与した。

臨床効果は、25 例中著効 15 例、有効 2 例、無効 8 例で有効率は 68.0% であった。そのうち急性単純性尿路感染症では 13 例中著効 11 例、無効 2 例で有効率 84.6%, 慢性複雑性尿路感染症では、12 例中著効 4 例、有効 2 例、無効 6 例で有効率 50.0% であった。

細菌学的効果は、27 株中 20 株が消失し、消失率 74.1% であった。

副作用としては、26 例中 自覚的副作用、血液一般および血液生化学的検査に異常は認めなかった。

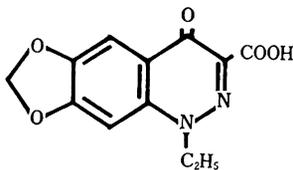
緒 言

Cinoxacin は、米国 Eli Lilly 社で開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤の 1 つで、多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、経口投与により直ちに吸収され、高い血中濃度を示し、その大部分が代謝をうけず速やかに腎より排泄される。

このため、高い腎組織内濃度、尿中濃度が得られることより、尿路感染症治療上有用であるとされている¹⁾。

Cinoxacin の構造式は、Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin



今回、われわれは計 26 例の尿路感染症に対して本剤を投与し、その臨床効果について検討する機会を得たので報告する。

治 験 方 法

1. 対象症例

久留米大学および関連病院泌尿器科外来患者のうち尿路感染症を有する患者 26 名を対象として Cinoxacin を投与した。

対象疾患は、急性単純性膀胱炎 13 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、急性複雑性膀胱炎 1 例、急性複雑性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 7 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例であった。

年齢は、19 歳～86 歳で、性別は、男性 6 例、女性 20 例であった。

2. 投与方法

投与方法は、1 回 200 mg, 1 日 4 回の経口投与とし、急性単純性尿路感染症では 3 日間、複雑性尿路感染症では 5 日間とした。

3. 治療効果判定

UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁾ による効果判定と共に、主治医によるものも合わせて行なった。

なお、患者の尿から分離した菌に対する Cinoxacin の MIC を日本化学療法学会標準法³⁾ により 10⁸ cells/ml 菌液接種で測定した。

4. 副作用検索

副作用については、投与後の自覚症状の間診と共に可能な限り、投与前後に血液一般、血液生化学的検索を行なった。

使 用 成 績

1. 臨床効果

Cinoxacin 投与 25 例中、著効 15 例、有効 2 例、無効

Table 1 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis *	Treatment		Symptoms**	Pyuria**	Bacteriuria**		Evaluation***		Side effects	
			Dose g×/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 ⁶)		UTI
1	61 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## ##	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	3.13 >800 400	Poor	Poor	—
2	55 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
3	58 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	+ —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁶	12.5	Excellent	Excellent	—
4	54 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶	3.13	Excellent	Excellent	—
5	31 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	3.13	Excellent	Excellent	—
6	33 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	50	Excellent	Excellent	—
7	19 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>E. coli</i> —	3×10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	—
8	48 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>E. coli</i> —	3×10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	—
9	27 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁶	>800 >800	Poor	Poor	—
10	24 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
11	36 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>E. agglomerans</i> —	5×10 ⁵	>800	Excellent	Excellent	—
12	47 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—
13	29 F	A. S. P.	0.2×4	p. o.	3	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	12.5	Excellent	Excellent	—
14	48 F	A. S. C.	0.2×4	p. o.	3	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	—

* A. S. C. : Acute simple cystitis

** Before treatment

*** After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

*** Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with cinoxacin

Case No.	Age Sex	Diagnosis* Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms**	Pyuria**	Bacteriuria**		Evaluation***		Side effects	
					Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10%)		UTI
15	64 M	C. C. C. B. P. H.	-	G-2	0.2x4	p. o.	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 8	25 400	Excellent	Excellent	-
16	74 M	A. C. C. B. P. H.	-	G-4	0.2x4	p. o.	5	##	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	3.13	Excellent	Excellent	-
17	79 M	C. C. C. B. P. H.	-	G-2	0.2x4	p. o.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	400 >800	Poor	Poor	-
18	70 F	C. C. P. Lt. kidney stone	-	G-6	0.2x4	p. o.	5	##	<i>Citrobacter</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 2.4 x 10 ²	6.25 12.5 200	Moderate	Moderate	-
19	70 F	C. C. C. Bi. kidney stone	-	G-3	0.2x4	p. o.	5	##	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶	100 100	Poor	Poor	-
20	86 M	C. C. C. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	0.2x4	p. o.	5	##	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	3.13	Moderate	Moderate	-
21	70 F	C. C. C. Bladder tumor	-	G-4	0.2x4	p. o.	5	+	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	-
22	53 F	C. C. P. Bi. kidney stone (Post ope.)	-	G-3	0.2x4	p. o.	5	±	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁵	100 100	Poor	Moderate	-
23	65 F	C. C. P. Rt. kidney ptosis (III)	-	G-3	0.2x4	p. o.	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	5 x 10 ⁴ 10 ⁴	>800	Poor	Poor	-
24	80 M	C. C. C. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	0.2x4	p. o.	5	##	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>800 >800	Poor	Poor	-
25	74 M	C. C. C. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	0.2x4	p. o.	5	##	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	3 x 10 ⁴ 10 ⁴	>800	Poor	Poor	-
26	35 F	A. C. P. Rt. kidney ptosis (III)	-	G-3	0.2x4	p. o.	5	##	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	3.13	Excellent	Excellent	-

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

* A. C. C. : Acute complicated cystitis
 A. C. P. : Acute complicated pyelonephritis
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 3 Overall clinical efficacy of cinoxacin classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (25.0%)		1	2	33.3%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (16.7%)	1		1	50.0%
	3rd group (Upper U. T. I.)	4 (33.3%)	1		3	25.0%
	4th group (Lower U. T. I.)	2 (16.7%)	2			100 %
	Sub total	11 (91.7%)	4	1	6	45.5%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0				
	6th group (No catheter indwelt)	1 (8.3%)		1		100 %
	Sub total	1 (8.3%)		1		100 %
Total		12 (100%)	4	2	6	50.0%

Table 4 Bacteriological response to cinoxacin in simple U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	10	10 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1
<i>E. agglomerans</i>	1	1	
Total	14	13 (92.9%)	1

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 6 Strains* appearing after cinoxacin treatment in simple U. T. I.

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	1 (50%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (50%)
Total	2 (100%)

* : regardless of bacterial count

8例で、有効率は68.0%であった。

各症例における基礎疾患、投与前後の尿所見、およびその他詳細は Table 1, 2 に示すとおりであり、単純性尿路感染症では13例中、著効11例、無効2例で、有効率は84.6%であった。

複雑性尿路感染症では、尿道カテーテル留置3例を含む計12例中、著効4例、有効2例、無効6例で、有効率は50%であった。

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

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	7	6 (85.7%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	0	2
<i>S. marcescens</i>	1	0	1
<i>Citrobacter</i>	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
Total	13	7 (53.8%)	6

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 7 Strains* appearing after cinoxacin treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	2 (100%)

* : regardless of bacterial count

これらの臨床効果を疾患病態群別にみると、カテーテル留置群およびその他の上部尿路感染症では、有効率が33%、25%と低く、外来患者のカテーテル管理の難しさが1つの要因と考えられた (Table 3)。

2. 細菌学的効果

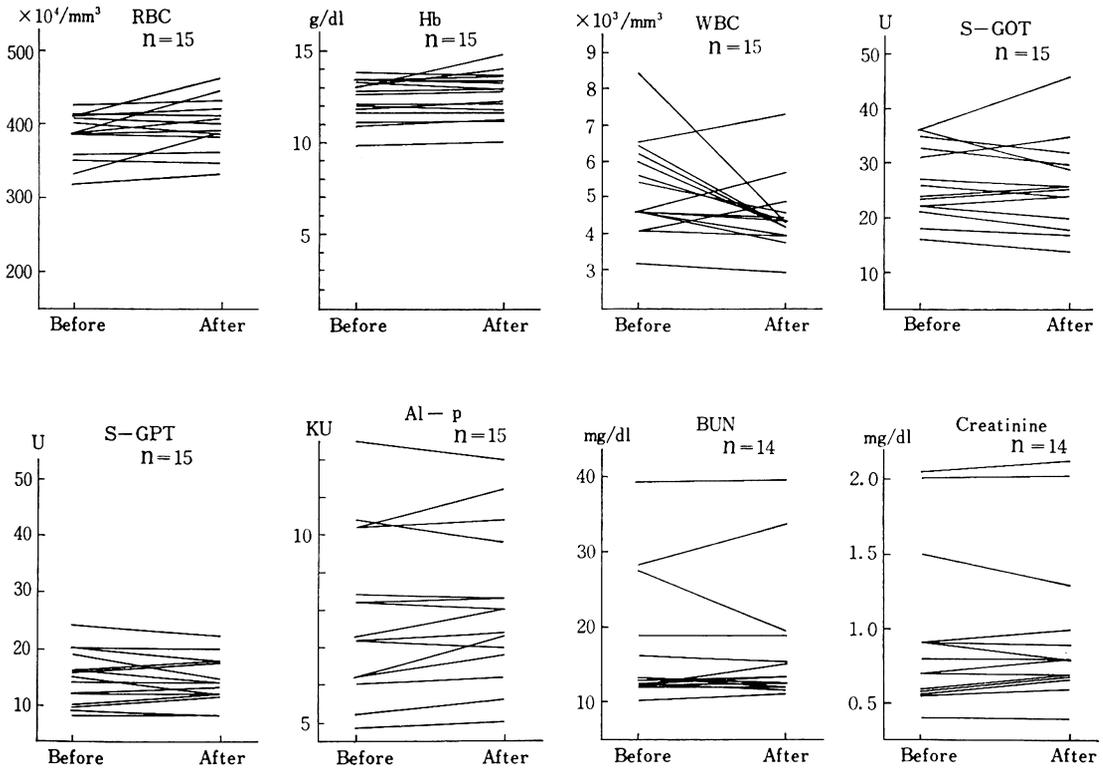
単純性尿路感染症では、Table 4 に示すように、*E. coli* の10株、*K. pneumoniae* の1株、*P. mirabilis* の1株、*E. agglomerans* の1株はすべて消失したが、

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in cinoxacin treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Inoculum size 10^8 cells/ml						Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.58	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>				6/6	6/6	2/2	1/1	1/1	0/1			16/17
<i>S. faecalis</i>										0/2		0/2
<i>K. pneumoniae</i>						1/1				0/1		1/2
<i>S. epidermidis</i>										0/1		0/1
<i>P. mirabilis</i>				1/1								1/1
<i>S. marcescens</i>										0/1		0/1
<i>Citrobacter</i>					1/1							1/1
<i>P. aeruginosa</i>										0/1		0/1
<i>E. agglomerans</i>										1/1		1/1
Total				7/7 (100%)	7/7 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/7 (14.3%)		20/27 (74.1%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Fig. 2 Laboratory findings



P. aeruginosa の 1 株は存続した。

複雑性尿路感染症では、Table 5 に示すように *E. coli* の 7 株中 6 株、*Citrobacter* の 1 株は消失したが、*S. faecalis* の 2 株、*S. marcescens*、*K. pneumoniae*、*S. epidermidis* の各々 1 株は存続し、全体としては 13

株中 7 株、53.8% の除菌効果であった。

投与後出現菌株については、Table 6, 7 に示すとおり単純性尿路感染症では *S. faecalis* 1 株と *S. epidermidis* 1 株、複雑性尿路感染症では *S. epidermidis* 2 株であった。

次に、分離菌の MIC と臨床効果については、*E. coli* ではその MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを持ち、100 $\mu\text{g/ml}$ を示した1株を除いて他はすべて消失した (Table 8)。

その他の菌株については、MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の3株は総て消失し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の7株では、1株だけ、消失であった。

3. 副作用

投与後、自覚症状の訴えや、理学的所見に異常なく、また、投与前後に血液一般、血液生化学的検索をしえた15例についても特に異常は認めなかった (Fig 2)。

考 案

近年、尿路感染症に対する使用抗生剤の多様化と共に、常用抗生剤に耐性を示すグラム陰性桿菌の台頭がめざましく^{4,5)}、適合薬剤の投与量も増加傾向にある⁶⁾。

しかし、急性単純性膀胱炎、腎盂腎炎等においては自然治癒力の問題や、患者を利尿状態におくことによつて、適合薬剤であれば、少量投与でも十分にその効果が期待できる。

本剤は、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は NA, PPA よりすぐれた成績を示したとされ、また、内服2時間までの尿中濃度は NA の約 10 倍にも達し、尿中回収率も高く¹⁾、尿路感染症治療剤としてはきわめて有用であると考えられる。我々は計 26 例の尿路感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

その結果、急性単純性尿路感染症では 84.6%、複雑性尿路感染症では 50%、総合では 68.0% の有効率を得、内服剤であること、また、1日投与量が 800 mg というきわめて少量であることから考えて、高い有用性があると考えられた。

次に細菌学的には、単純性では 92.3%、複雑性では 53.8%、総合では 74.1%と、きわめて高い消失率であり、これは *in vitro* での NA, PPA との MIC 値よりからみても本剤の尿中回収率の高さがこのような好結果をもたらしたものと考えられた。

最後に副作用については、投与後に自覚症状の訴えはなく、血液生化学的にも異常は認めなかった。

参 考 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23 (8)：1~2, 1975
- 4) 安東明夫, 他：尿細菌培養成績の年次変動とその考察。Chemotherapy 22：1608, 1974
- 5) 宮本慎一, 他：尿路感染症分離 *E. coli* の薬剤感受性。Chemotherapy 22：1608~1609, 1974
- 6) 時任高洋, 他：尿路感染症に関する臨床的研究—第 4 編, 複雑性尿路感染症に対する抗生剤大量療法について。西日泌尿 36：703~712, 1974

CLINICAL EXPERIENCE OF CINOXACIN IN URINARY TRACT INFECTION

YUICHI SAKAI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

The clinical efficacy and adverse reaction of cinoxacin (CINX) were investigated in 26 patients with urinary tract infection at the Department of Urology, Kurume University.

CINX was given at a daily dosage of 800 mg divided in 4 doses for 3 or 5 days.

Clinical efficacy of CINX to acute simple urinary tract infection was excellent in 11 cases and poor in 2 cases, the efficacy rate being 84.6%.

On the other hand, clinical efficacy to chronic complicated urinary tract infection was excellent in 4 cases, moderate in 2 cases and poor in 6 cases, the efficacy rate being 50.0%.

On all cases, overall clinical efficacy rate was 68.0%. Bacteria was eradicated in 20 of 27 cases, bacteriological efficacy rate being 74.1%.

No adverse reaction was noted in any of the cases.