

複雑性尿路感染症に対する Cinoxacin の使用経験

岩崎昌太郎・原 種利・斎藤 泰・近藤 厚

長崎大学医学部泌尿器科学教室

(主任：近藤 厚教授)

最近、新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤である Cinoxacin が開発された。われわれは昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 5 月までに長崎大学泌尿器科外来 および入院患者のうち、複雑性尿路感染症を有する 16 歳～84 歳までの男性 15 例、女性 9 例の合計 24 例に Cinoxacin を投与した。投与方法は Cinoxacin を 1 日 800 mg を朝夕 2 回に分けて 5 日間経口投与した。臨床効果は著効 6 例、有効 6 例、無効 12 例で、有効率は 50% であった。

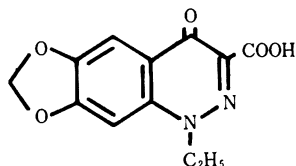
副作用は自覚的には認めず、一般検血、肝機能、腎機能検査でも異常を認めなかった。

序 文

単純性尿路感染症の場合には 適当な抗菌剤を用いて 比較的容易に治癒することが多いが、複雑性尿路感染症に対する 治療はわれわれ泌尿器科医が 常日頃苦勞している 問題の一つである。複雑性尿路感染症の場合には 基礎疾患を改善しないかぎり、尿路感染症だけを治癒させることは 困難であることが多い。そのため必然的に長期間にわたる 抗生物質の投与が行なわれている。したがって使用する抗生物質は 腎毒性がなく、また副作用の少ないものが望まれるわけである。最近、キノロンカルボン酸系抗菌剤の研究開発がさかんに 行なわれており、そのうちの一つである Cinoxacin (CINX) が開発された。Cinoxacin の構造式は Fig. 1 に示すとおりで、多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、血中濃度に比し、高い腎内濃度が得られ、高い尿中濃度が長時間持続するという特性を有している¹⁾。今回、われわれは Cinoxacin を臨床的に使用する機会を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin

Structural formula :



Chemical name :

1-ethyl-1, 4-dihydro-4-oxo [1,3] dioxolo-
[4,5-g] cinnoline-3-carboxylic acid

Molecular formula : $C_{12}H_{16}N_2O_5$

Molecular weight : 262.22

Melting point : About 265°C (Decomposition)

対 象

昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 5 月までに長崎大学泌尿器科外来患者および入院患者のうち、複雑性尿路感染症を有するものを対象とした。

その内訳は Table 1 に示すとおりで、年齢は 16 歳から 84 歳まで、男性 15 例、女性 9 例の合計 24 例であった。診断は慢性腎盂腎炎 5 例、慢性膀胱炎 19 例で、基礎疾患は膀胱膣直腸瘻、腎盂腫瘍、腎嚢胞、水腎症、下大静脈後尿管、尿道狭窄、膀胱陰瘻と水腎症、膀胱尿管逆流と水腎症および前立腺肥大症と膀胱結石の合併が各 1 例、膀胱腫瘍 3 例、前立腺癌、前立腺肥大症、腎結石が各 4 例であった。UTI の group 別²⁾にみると 1 群 3 例、2 群 2 例、3 群 2 例、4 群 10 例、5 群 4 例、6 群 3 例で単独感染 17 例、混合感染 7 例であった。なお、24 例中 7 例 (症例 3, 4, 5, 9, 10, 18, 19) はカテーテル留置中のものであった。

投与方法および投与期間

Cinoxacin の投与方法は 1 日 800 mg を朝夕 2 回に分けて内服し、投与期間は全例 5 日間とし、総投与量は 4,000 mg であった。なお、Cinoxacin 投与期間中は他の抗菌物質は使用しなかった。

効果判定基準

臨床効果判定は UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ に従って行なった。

なお、症例から分離された菌株のうち 13 株については、日本化学療法学会標準法に準じて Cinoxacin の 10^8 cells/ml 菌液接種時の MIC を測定した。

Table 1 Clinical results of cinoxacin treatment in complicated urinary tract infection

| Case No. | Name | Age Sex | Diagnosis | Complication | UTI-group | Pyuria | | Bacteriology | | Clinical* response | Side effect | Indwelling catheter |
|----------|------|---------|------------------------|--|-----------|--------|-------|---|---|--------------------|-------------|---------------------|
| | | | | | | Before | After | Before | After | | | |
| 1 | S.S. | 69 F | Chronic pyelonephritis | Vesico-vagino-rectal fistula | G-6 | + | + | <i>α-Streptococcus</i> <i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml | <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | - |
| 2 | S.C. | 76 M | Chronic cystitis | Prostatic cancer | G-4 | + | - | <i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml | - | Excellent | - | - |
| 3 | S.U. | 67 M | Chronic cystitis | Prostatic cancer | G-5 | + | + | <i>P. mirabilis</i> <i>P. rettgeri</i> >10 ⁵ /ml | <i>α-Streptococcus</i> <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | + |
| 4 | H.G. | 83 M | Chronic cystitis | Prostatic cancer | G-1 | + | + | <i>S. marcescens</i> 8.0 × 10 ⁴ /ml | - | Good | - | + |
| 5 | N.H. | 69 M | Chronic cystitis | Bladder tumor | G-5 | + | + | <i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> 5.0 × 10 ⁴ /ml | Poor | - | + |
| 6 | H.R. | 62 M | Chronic cystitis | Prostatic hypertrophy Bladder stone | G-4 | + | - | <i>S. epidermidis</i> >10 ⁵ /ml | - | Excellent | - | - |
| 7 | T.M. | 35 M | Chronic cystitis | Retrocaval ureter | G-4 | + | + | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> 3.0 × 10 ³ /ml | Poor | - | - |
| 8 | K.Y. | 50 F | Chronic pyelonephritis | Renal stone lt. | G-3 | + | + | <i>E. cloacae</i> 10 ⁴ /ml | <i>E. cloacae</i> 6.0 × 10 ² /ml | Good | - | - |
| 9 | S.K. | 59 M | Chronic pyelonephritis | Hydronephrosis bilat. VUR bilat. | G-1 | + | + | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | + |
| 10 | A.H. | 82 F | Chronic pyelonephritis | Hydronephrosis lt. Vesico-vaginal fistula | G-1 | + | + | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | + |
| 11 | N.I. | 58 F | Chronic pyelonephritis | Hydronephrosis lt. | G-3 | + | - | <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml | - | Excellent | - | - |
| 12 | O.T. | 16 M | Chronic cystitis | Renal stone rt. | G-4 | + | + | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | - |

| Case No. | Name | Age Sex | Diagnosis | Complication | UTI-group | Pyuria | | Bacteriology | | Clinical* response | Side effect | Indwelling catheter |
|----------|------|---------|------------------|------------------------|-----------|--------|-------|--|---|--------------------|-------------|---------------------|
| | | | | | | Before | After | Before | After | | | |
| 13 | T.A. | 26 F | Chronic cystitis | Renal stone rt. | G-4 | + | - | <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ /ml | - | Excellent | - | - |
| 14 | S.S. | 75 F | Chronic cystitis | Renal stone lt. | G-6 | + | + | <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml | <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | - |
| 15 | H.T. | 48 F | Chronic cystitis | Renal cyst. lt. | G-4 | + | + | <i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml | - | Good | - | - |
| 16 | O.K. | 53 F | Chronic cystitis | Renal pelvic tumor lt. | G-4 | + | + | <i>S. marcescens</i> 10 ⁴ /ml | <i>S. marcescens</i> 5.0 × 10 ² /ml | Good | - | - |
| 17 | K.K. | 70 M | Chronic cystitis | Bladder tumor | G-4 | + | + | <i>Flavobacterium</i> 10 ⁴ /ml | <i>Flavobacterium</i> 2.0 × 10 ³ /ml | Poor | - | - |
| 18 | M.Y. | 64 F | Chronic cystitis | Bladder tumor | G-5 | + | - | <i>Klebsiella</i> <i>γ-Streptococcus</i> >10 ⁵ /ml | <i>α-Streptococcus</i> 2.0 × 10 ⁴ /ml | Good | - | + |
| 19 | K.T. | 84 M | Chronic cystitis | Prostatic cancer | G-5 | + | + | <i>E. coli, P. mirabilis</i> <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | Poor | - | + |
| 20 | K.S. | 71 M | Chronic cystitis | Prostatic hypertrophy | G-4 | + | - | <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml | - | Excellent | - | - |
| 21 | H.S. | 76 M | Chronic cystitis | Prostatic hypertrophy | G-4 | + | - | <i>Klebsiella</i> >10 ⁵ /ml | - | Excellent | - | - |
| 22 | F.T. | 64 M | Chronic cystitis | Prostatic hypertrophy | G-2 | + | + | <i>S. marcescens</i> 10 ⁴ /ml | <i>S. marcescens</i> 10 ³ /ml | Poor | - | - |
| 23 | Y.S. | 75 M | Chronic cystitis | Prostatic hypertrophy | G-2 | + | + | <i>S. marcescens</i> >10 ⁵ /ml | <i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml | Poor | - | - |
| 24 | H.T. | 71 M | Chronic cystitis | Urethral stenosis | G-6 | + | ± | <i>S. epidermidis</i> <i>Klebsiella</i> 10 ⁴ /ml | - | Good | - | - |

* Criteria by the committee of UTI

Cinoxacin was administered in doses of 800 mg/day for 5 days.

Table 2 Overall clinical efficacy of cinoxacin in complicated UTI

| Bacteriuria | Pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|---|-------------------------|
| Eliminated | | 6 | 1 | 2 | 9 (37.5%) |
| Decreased | | | | 2 | 2 (8.3%) |
| Replaced | | 1 | | 2 | 3 (12.5%) |
| Unchanged | | | | 10 | 10 (41.7%) |
| Efficacy on pyuria | | 7 (29.2%) | 1 (4.2%) | 16 (66.7%) | Case total 24 |
| | Excellent | 6 (25%) | | Overall effectiveness rate 12 / 24 (50%) | |
| | Moderate | 6 (25%) | | | |
| | Poor | 12 (50%) | | | |

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 (13%) | 0 | 1 | 2 | 33% |
| | 2nd group (Post prostatectomy) | 2 (8%) | 0 | 0 | 2 | 0% |
| | 3rd group (Upper UTI) | 2 (8%) | 1 | 1 | 0 | 100% |
| | 4th group (Lower UTI) | 10 (42%) | 5 | 2 | 3 | 70% |
| | Sub total | 17 (71%) | 6 | 4 | 7 | 59% |
| Mixed infection | 5th group (Catheter indwelt) | 4 (16%) | 0 | 1 | 3 | 25% |
| | 6th group (No catheter indwelt) | 3 (13%) | 0 | 1 | 2 | 33% |
| | Sub total | 7 (29%) | 0 | 2 | 5 | 29% |
| Total | | 24(100%) | 6 | 6 | 12 | 50% |

成績

成績は Table 2 に示すとおりで、24 例中著効 6 例、有効 6 例、無効 12 例で有効率は 50% であった。UTI 群別の効果を Table 3 に示した。単独感染では 17 例中著効 6 例、有効 4 例、無効 7 例で有効率は 59% であり、混合感染では 7 例中有効 2 例、無効 5 例で有効率は 29% であった。1 群と 5 群のカテーテル留置例と 2 群の前立腺術後感染症では有効率が低いが、3 群は 100%、4 群は 70% とカテーテル非留置例の有効率は高かった。

細菌学的効果は Table 4 に示すとおりで、*Streptococcus* sp. 2 株中 1 株消失、*S. epidermidis* 2 株、*E. coli* 4 株、*Proteus* sp. 5 株、*Klebsiella* sp. 3 株、*P. aeruginosa* 2 株は消失した。

S. marcescens は 10 株中 1 株消失、*Enterococcus* は 2 株中 1 株消失、*Flavobacterium* 1 株、*E. cloacae* 1

Table 4 Bacteriological response to cinoxacin in complicated UTI

| Isolates | No. of strains | Eradicated | Persisted* |
|--------------------------|----------------|------------|------------|
| <i>Streptococcus</i> sp. | 2 | 1 (50%) | 1 |
| <i>S. epidermidis</i> | 2 | 2 (100%) | |
| <i>Enterococcus</i> | 2 | 1 (50%) | 1 |
| <i>E. coli</i> | 4 | 4 (100%) | |
| <i>Proteus</i> sp. | 5 | 5 (100%) | |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 3 | 3 (100%) | |
| <i>S. marcescens</i> | 10 | 1 (10%) | 9 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 0 | 1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 2 (100%) | |
| <i>Flavobacterium</i> | 1 | 0 | 1 |
| Total | 32 | 19 (59%) | 13 |

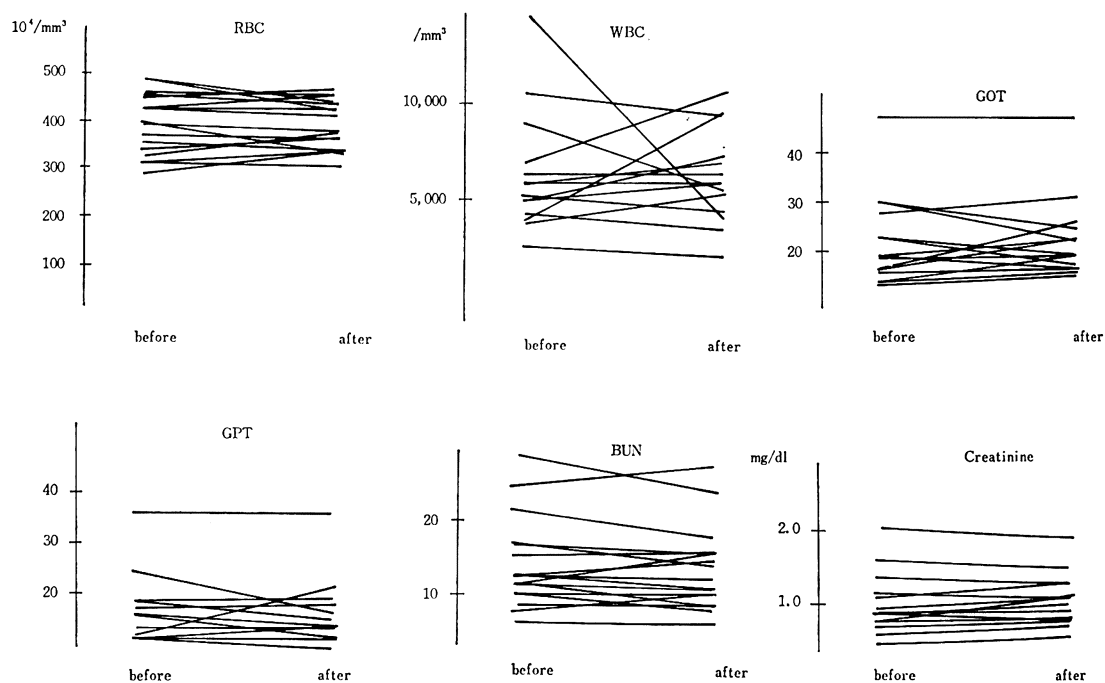
* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response

| Isolates | MIC ($\mu\text{g/ml}$) : Inoculum size 10^8 cells/ml | | | | | | | | | | | Not done | Total |
|--------------------------|--|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|-----|---------|----------|------------------|
| | ≤ 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | > 800 | | |
| <i>Streptococcus</i> sp. | | | | | | | | | | | | 1/2 | 1/2 |
| <i>S. epidermidis</i> | | | | | | | | | | | | 2/2 | 2/2 |
| <i>Enterococcus</i> | | | | | | | | | | | 1/1 | 0/1 | 1/2 |
| <i>E. coli</i> | | 1/1 | 1/1 | | | | | | | | | 2/2 | 4/4 |
| <i>Proteus</i> sp. | | | 1/1 | 1/1 | | | | | | | | 3/3 | 5/5 |
| <i>Klebsiella</i> sp. | | | 2/2 | 1/1 | | | | | | | | | 3/3 |
| <i>S. marcescens</i> | | | | | | | 0/1 | | 0/1 | 0/1 | | 1/7 | 1/10 |
| <i>E. cloacae</i> | | | | | | | | | | | | 0/1 | 0/1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | | | | | | | | | 1/1 | | 1/1 | | 2/2 |
| <i>Flavobacterium</i> | | | | | | | | | | | | 0/1 | 0/1 |
| Total | | 1/1 | 4/4 | 2/2 | | | 0/1 | | 1/2 | 0/1 | 2/2 | 9/19 | 19/32 (59.4%) |

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Fig. 2 Laboratory finding



株は存続した。Cinoxacin 投与後の出現菌は *P. aeruginosa* 1 株, α -*Streptococcus* 2 株, *S. marcescens* 1 株であった。MIC は 32 株中 13 株において測定された。その結果は Table 5 に示すとおりである。 *E. coli*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp. は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻

止されており, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では MIC は高値であった。

副作用

自覚的副作用および発熱, 発疹などを認めた症例はな

かった。24例中17例においてCinoxacin投与前後の一般検血(RBC, WBC), 肝機能(GOT, GPT), 腎機能(BUN, Creatinine)を検査した。その結果はFig. 2に示すとおり, 全例において異常を認めなかった。

考 按

単純性尿路感染症の場合には感受性のある抗生物質を用いることによって多くは比較的容易に治癒するので治療上ほとんど問題となるものはない。複雑性尿路感染症の場合にはいろいろと問題となることが多い。基礎疾患を有するものやカテーテル留置中のものは感染の機会が多く, また一度感染をおこすと混合感染や菌交代現象を生じて難治性感染症となりやすい。そのため長期間の抗生物質の投与が必要となり, 使用する薬剤は広範囲スペクトルで腎毒性その他の副作用のないものが要求される。

今回, 複雑性尿路感染症に対してCinoxacinを使用して24例中著効6例, 有効6例, 無効12例で有効率は50%であった。単独感染は17例中著効6例, 有効4例, 無効7例で有効率59%であり, 混合感染は7例中有効2例, 無効5例で有効率29%で, 明らかに単独感染の方が有効率が高かった。UTI群別では前立腺術後感染症の2例は無効であり, またカテーテル

留置例は有効率が低かった。カテーテル非留置例では59%の高い有効率であった。尿中分離菌の推移をみると32株中19株(59%)に菌の消失をみており, 細菌が存続したのは*Streptococcus sp.*の1株, *S. marcescens*の9株, *Flavobacterium*の1株, *E. cloacae*の1株, *Enterococcus*の1株であった。MICの測定結果からみても, これらの菌に対しては抗菌力が弱いと考えられる。

*P. aeruginosa*の2株はMICは400 μ g/ml以上にもかかわらず, Cinoxacin投与後菌は消失しており, そのうち1例は臨床的にも著効であった。

以上のことから, Cinoxacinは*S. marcescens*に対しては多くを望めないが, 他のグラム陰性菌による尿路感染症に対しては相当の臨床効果が期待できるものと考えられる。

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) 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

CLINICAL EXPERIENCE WITH CINOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHOTARO IWASAKI, TANETOSHI HARA, YUTAKA SAITO
and ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine
(Director: Prof. A. KONDO)

Twenty-four patients suffering from complicated urinary tract infections were treated with cinoxacin. Cinoxacin was administered in doses of 800 mg/day for 5 days.

The clinical effects were excellent in 6 patients and good in 6 patients and overall effectiveness rate was 50% out of 24 patients.

Any side effect was not observed in all cases.