

## 尿路感染症における Cinoxacin の基礎的・臨床的研究

大井好忠・川島尚志・後藤俊弘・小島道夫・柿木敏明・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

陣内謙一・前山泰典

佐賀県立病院好生館泌尿器科

(部長：陣内謙一博士)

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis* 24 株, *E. coli*, *Klebsiella* 各 27 株, 計 78 株にたいする Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA) ならびに Cinoxacin (CINX) の MIC を測定した結果, *S. epidermidis* にたいする抗菌力は PPA, NA, CINX の順であったが, *E. coli*, *Klebsiella* にたいしては CINX の方が NA よりも強い抗菌力を示した。

*E. coli* NIHJ-JC 2 株を上行性に接種した家兎実験的腎盂腎炎にたいして, 経胃的に CINX, PPA, NA, Cephalexin (CEX), Cefradin (CED) を投与した成績は, 20 mg/kg 投与では PPA が優れ CINX と NA の治療効果はほぼ同等と考えられた。しかし CINX 40 mg/kg 投与の成績は CEX 40 mg/kg 投与群の成績と近似した。

Agar-well 法で測定した血中濃度は空腹群の方がピーク値は高く, この傾向は Chemical assay 法でも同様であった。8 時間までの尿中回収率は Chemical assay 法による値が, agar-well 法を用いた Bioassay による測定値よりも高値であり, 食事摂取群の方がやや高値であったが, 4 時間までの最高尿中濃度は空腹群の方が高い傾向にあった。

22 例の尿路感染症患者に CINX 400~800 mg, 3~5 日間投与し, 急性単純性膀胱炎では有効率 81.8%, 慢性複雑性尿路感染症では 54.5% の有効率が得られた。

### 緒 言

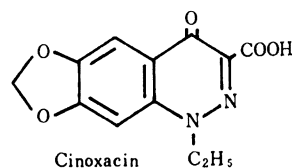
各科領域の細菌感染症において宿主側条件として老人患者の増加, 悪性腫瘍患者の延命, 各種臓器疾患における特殊カテーテルの使用などを背景として, opportunistic infection が増加する一方, opportunistic pathogens として, いわゆる弱毒菌または平素無害菌が検出される頻度が増加し, これらの細菌が既存の抗生物質にたいして耐性であることが問題となってきた。一方これら opportunistic pathogens にたいしても有効な抗生物質の開発も続出している<sup>1-8)</sup>。現段階における新抗生物質の開発の主力は cephalosporin 剤, penicillin 剤に注がれ, 化学療法も全く新しい局面を迎えようとしている。Quinolone 系化学療法剤の開発も着実にこなわれ, NA について, PA<sup>9)</sup>, PPA<sup>10)</sup>, Miloxacin (MLX)<sup>11,12)</sup> が開発され, PPA, MLX にいたってはじめて *P. aeruginosa* にたいしても抗菌力を発揮するにいたった。

NA が医療に供せられるようになって久しく, 本剤の副作用に関する報告も蓄積され, quinolone 系化学療法剤の有用性が明白になってきた。

尿路感染症の治療において, どのように強い抗菌力をもった cephalosporin, penicillin 系注射用抗生物質が開発され, 日常診療に使用されるにいたっても, 急性尿路感染症の後療法, 慢性複雑性尿路感染症の維持療法には経口剤の投与が必要となる。この意味において, 副作用が少なく, これらの治療法を満足におこないうる抗菌力を有する経口抗菌剤は臨床的立場から要求される。

今回 Cinoxacin (CINX) の抗菌力, 吸収・排泄, 家兎実験的腎盂腎炎における *in vivo* 効果, 臨床成績について検討したのでその成績について報告する。CINX の構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin



## 実験材料ならびに方法

### 1. 基礎的検討

#### 抗菌力

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis* 24 株, *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 27 株, 計 78 株にたいする CINX, NA, PPA の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法をもちいて  $10^8$ /ml,  $10^6$ /ml 接種で測定した。

測定培地は Sensitivity Test agar (Eiken) を用い, 武蔵器械製接種機で接種した。判定は 18 時間後におこなった。

#### 血清中濃度ならびに尿中排泄

健康成人 4 名を 2 群にわけ, cross over 法で空腹群 (食事非摂取) と軽食を摂取した食事摂取群とした。後者が食後 1 時間半になった時点で CINX 400 mg をコップ 1 杯の水で内服せしめた。

本剤内服後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に採血し, 2, 4, 6, 8 時間後に採尿した。

測定は Bioassay 法と Chemical assay 法を用いた。Bioassay には検定菌として *E. coli* X-161 株を用い, 大型平板による agar-well 法を用いて測定した。

Antibiotic Medium No. 1 (Difco) 斜面上の菌苔を, Antibiotic Medium No. 3 (Difco) 5 ml にかき取り  $T\% = 30$  (560 nm) の懸濁液とした。これを  $50^\circ\text{C}$  に冷却した Antibiotic Medium No. 1 (Difco) 250 ml 中に 0.1% (v/v) として混濁した。大型平板上に直径 6 mm の孔をつくり, その中に血清または尿を 50  $\mu\text{l}$  の micropipet を用いて入れ,  $37^\circ\text{C}$  20 時間培養後, 阻止円をノギスで正確に測定した。標準曲線の作成にあたっては本剤 10 mg を 0.1N NaOH 1 ml に溶解後, 滅菌蒸留水を用いて 1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とし, 血清中濃度測定用には米国デイド社製モントロール血清 I, 尿中濃度測定用には 1/15 M PBS (pH 7.0) で倍数稀釈したものを用いた。

Chemical assay は血清または尿試料 1 ml を N HCl 0.5 ml と  $\text{CHCl}_3$  6 ml で抽出し, さらに pH 9.0 の borate buffer で遠心分離した上清を, 励起光 354 nm を用いて励起し, 432 nm の蛍光極大波長における蛍光度を Spectro-fluorophotometer で測定した。CINX 抱合体 (Acid-hydrolyzable CINX-conjugate), M-CINX, M-CINX 抱合体 (Acid-hydrolyzable M-CINX-conjugate) についても測定し, free CINX と total CINX として算出した。

#### 家兎実験的腎盂腎炎における *in vivo* 効果

体重 2 kg 以上の白色雄性家兎を用い, 1 群 3 羽とし

た。使用菌株は *E. coli* NIHJ-JC 2 株であり, Trypticase soy broth 中に 18 時間培養したものを滅菌生食水で稀釈して  $10^8$ /ml とした。エーテル麻醉下に家兎の下腹部に正中切開を加え, 膀胱を脱転し右尿管を剥離したのち, マントー針で前記細菌浮遊液を 0.1 ml (接種細菌量  $10^8$ ) を上行性に注入した。菌液注入後 3 号絹糸にてマントー針とともに尿管を緩く結紮し, つよい尿管狭窄を生じないことを確認して針を抜去した。針刺入部の尿管周囲には尿管周囲炎防止のためにイソジン液を塗布した。その後ただちに上腹部に小切開を加えて胃を露出し, あらかじめ調整した抗菌剤を正確に胃内に注射針により注入した。

使用薬剤ならびに使用量は CINX 20 mg/kg, 40 mg/kg, NA 20 mg/kg, PPA 20 mg/kg, CEX 40 mg/kg, CED 40 mg/kg とした。

1 週間後にエーテル麻醉下に正中切開で両腎, 尿管, 膀胱を露出し, 腎盂尿, 膀胱尿を無菌的に採取したのち, 両腎を摘除した。

腎盂尿, 膀胱尿はただちに定量培養をおこない, また釣菌により back culture をおこなって接種菌の確認をおこなった。腎組織を無菌的に切採・秤量し滅菌生食水を加えてホモジナイズしたのち, 定量培養し, 腎組織 1 g あたりの細菌数として算定した。残りの腎組織は肉眼的観察のちホルマリン固定し, 腎を切半した標本として HE 染色をおこない化学療法効果を病理組織学的に検討した。

### 2. 臨床的検討

鹿児島大学ならびに佐賀県立病院の泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎 11 例, 慢性複雑性尿路感染症 11 例, 計 22 例を対象とした。CINX の投与方法は 1 日投与量を 400~800 mg とし, 1 日 2 分割投与したが, 原則として急性単純性膀胱炎では 1 日量 400 mg, 3 日間, 慢性複雑性尿路感染症では 1 日量 800 mg, 5 日間投与し, UTI 薬効評価基準第二版<sup>13)</sup> によって臨床効果を判定し, 副作用の検討をおこなった。

## 研究成績

### 1. 基礎的検討成績

#### 抗菌力測定成績

*S. epidermidis* 24 株にたいする CINX の MIC は  $10^8$ /ml 接種では, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性株が 15 株 (62.5%) にみられ, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に 20 株 (83.3%) が分布した。一方 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の感受性株は 4 株 (16.7%) にすぎなかった。この結果から本菌にたいする CINX の感受性分布は感受性域と耐性域に明確な 2 峯性分布を示すものと理解された。PPA, NA とともに

Fig. 2 Sensitivity distribution of CINX, PPA and NA against *S. epidermidis*

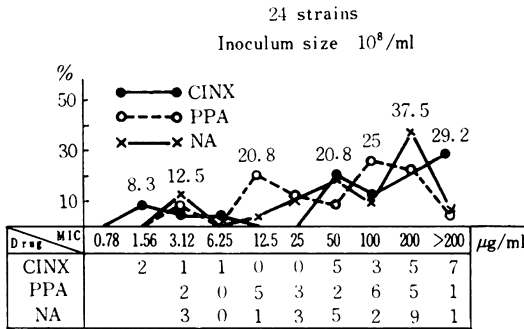


Fig. 3 Cumulative percentage of sensitivities of CINX, PPA and NA against *S. epidermidis*

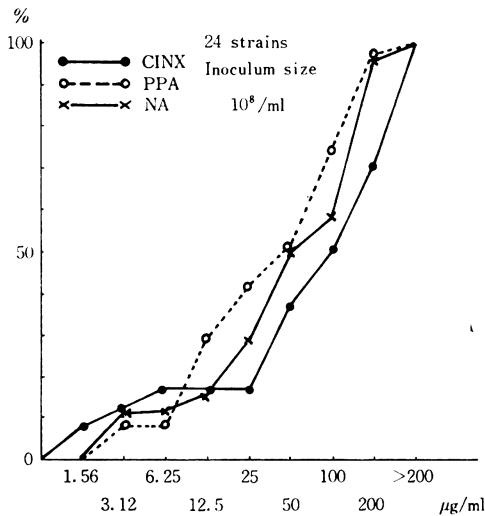


Fig. 4 Sensitivity distribution of CINX, PPA and NA against *S. epidermidis*

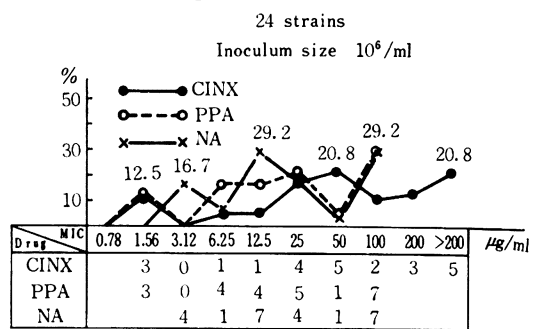
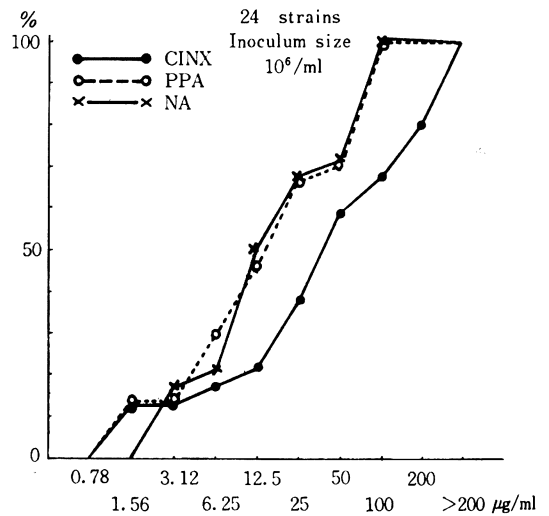


Fig. 5 Cumulative percentage of sensitivities of CINX, PPA and NA against *S. epidermidis*



100 µg/ml 以上耐性菌が12株 (50%) にみとめられ (Fig. 2), 累積感受性分布では PPA, NA, CINX の順に感受性がみとめられたものの (Fig. 3), 25 µg/ml における発育阻止率はいずれも50%以下であった。10<sup>6</sup>/ml 接種では 200 µg/ml 以上の耐性菌がみとめられたのは CINX のみであり, 100 µg/ml 以上に10株 (41.7%) が分布したが, PPA, NA でもそれぞれ7株 (29.7%) は 100 µg/ml の MIC を示した。12.5 µg/ml における発育阻止率は CINX 5株 (20.8%), PPA 11株 (45.8%), NA 12株 (50%) であり, 25 µg/ml 発育阻止率は CINX 37.5%, PPA 66.7%, NA 66.7% となり (Fig. 4, 5), 接種菌量の減少とともに感受性株が増加する傾向がみられた。10<sup>8</sup>/ml 接種では PPA, NA の感受性はほぼ同等であり, CINX は劣る結果となったが, 本菌にたいする quinolone 系薬剤

の抗菌力がつよくないという印象を得た。E. coli 27株における検討では, 10<sup>8</sup>/ml 接種の場合でも 3.12 µg/ml 以下に CINX では11株 (40.7%), PPA は13株 (48.1%), NA は12株 (44.4%) 分布し, quinolone 系薬剤が E. coli にたいして, かなりの抗菌力をもつことが判明した。Fig. 6, 7に示すように, 12.5 µg/ml における発育阻止率は CINX 55.6%, PPA 70.4%, NA 59.3% であり, 累積感受性分布からみた抗菌力は PPA, CINX, NA の順であった。10<sup>6</sup>/ml 接種では Fig. 8 のようにこれら3剤とも 1.56 µg/ml に1つの感受性のピークをもち, CINX, PPA では 100 µg/ml にもう1つの山があり, さらに PPA では 12.5 µg/ml にもピークがあり, CINX, NA では2峯性, PPA では3峯性のパターンを呈した。3.12 µg/ml における発育阻止率は CINX, PPA, NA とともに 59.3% であっ

Fig. 6 Sensitivity distribution of CINX, PPA and NA against *E. coli*

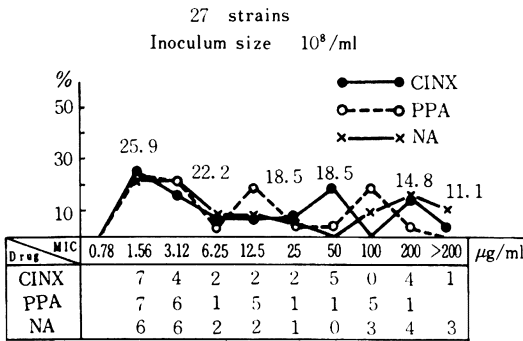


Fig. 7 Cumulative percentage of sensitivities of CINX, PPA and NA against *E. coli*

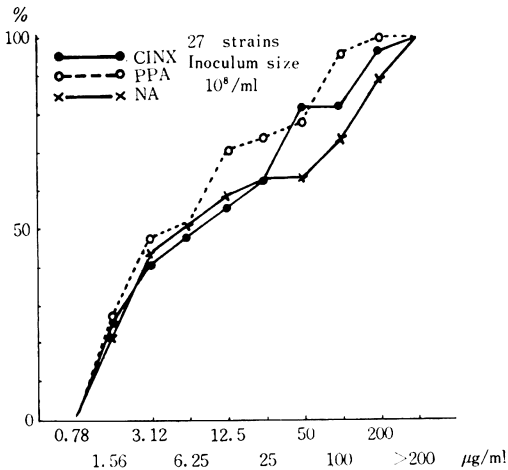


Fig. 8 Sensitivity distribution of CINX, PPA and NA against *E. coli*

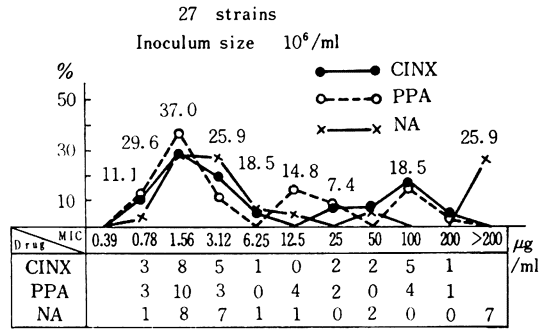
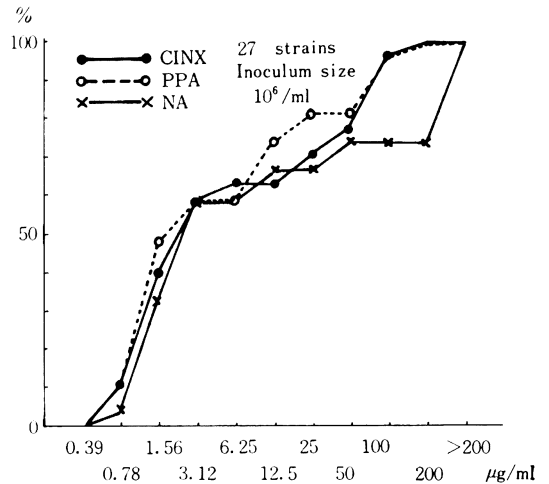


Fig. 9 Cumulative percentage of sensitivities of CINX, PPA and NA against *E. coli*



た。100 µg/ml 以上の耐性株の出現頻度は CINX 22.2%, PPA 18.5%, NA 25.9% であった。Fig. 9 のように累積感受性分布では CINX の抗菌力は PPA と NA の中間に位するといえる。

*K. pneumoniae* にたいする成績は *E. coli* に比べて劣り、10<sup>8</sup>/ml 接種の場合 CINX では 25 µg/ml と 200 µg/ml 以上に 2 峯性の感受性分布を示した。本菌にたいする感受性は PPA が最も優れており 6.25 µg/ml に一つの感受性のピークをもつが、3 剤ともに 100 µg/ml 以上の耐性株が多くなり、CINX では 14 株 (51.9%), PPA は 15 株 (55.6%), NA 17 株 (63.0%) となり、とくに 200 µg/ml 以上の高度耐性株は NA, CINX, PPA の順にみられた (Fig. 10)。25 µg/ml における発育阻止率は CINX 33.3%, PPA 40.7%, NA 37.0% であった。累積感受性分布を Fig. 11 に示した。

10<sup>6</sup>/ml 接種では感受性はやや良好となり、3 剤とも 1.56 µg/ml から 200 µg/ml 以上に分布した。25 µg/ml における発育阻止率は CINX 48.1%, PPA 40.7%, NA 37.0% となり CINX の感受性が増強された。NA のみ 200 µg/ml 以上の耐性株と 12.5 µg/ml 以下の感受性株に明確にわかれた。100 µg/ml 以上の耐性株の出現頻度は CINX, PPA はともに 44.4% であり、NA は 63.0% に達した (Fig. 12)。累積感受性分布では Fig. 13 のように CINX は PPA と NA の中間に位した。

血清中濃度測定成績

*E. coli* X-161 株を検定菌とし、大型平板を用いた agar well 法で Bioassay をおこなった場合の標準曲線を Fig. 14 に示した。測定条件は前述のとおりである。CINX 400 mg を経口投与し、Bioassay 法で測定した

Fig. 10 Sensitivity distribution of CINX, PPA and NA against *Klebsiella*

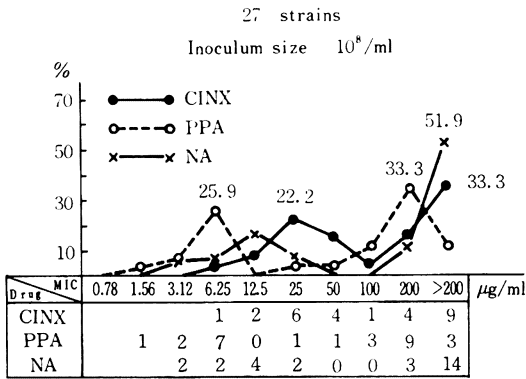


Fig. 11 Cumulative percentage of sensitivities of CINX, PPA and NA against *Klebsiella*

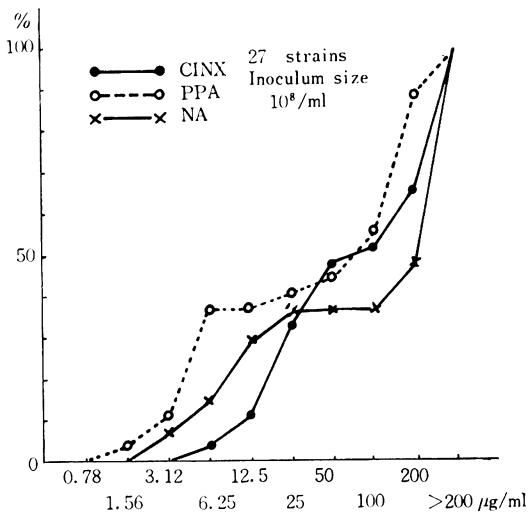


Fig. 12 Sensitivity distribution of CINX, PPA and NA against *Klebsiella*

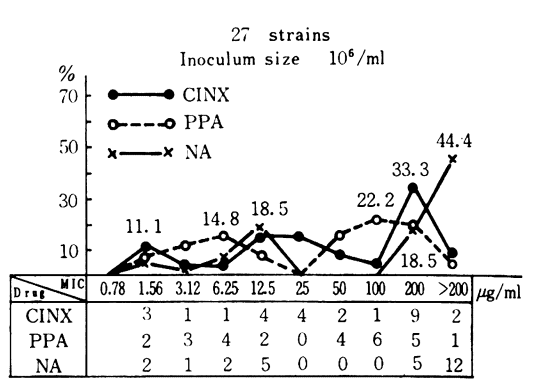
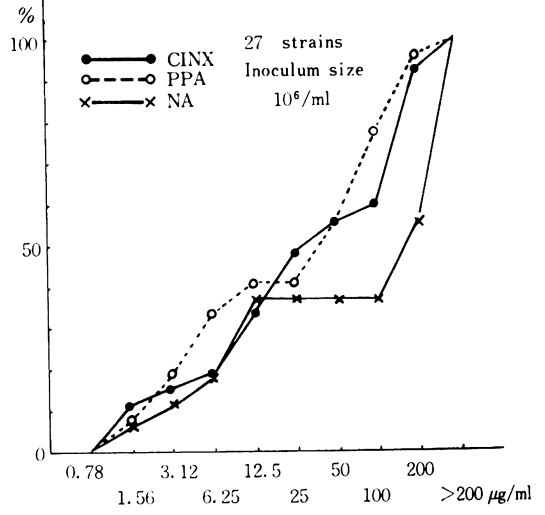


Fig. 13 Cumulative percentage of sensitivities of CINX, PPA and NA against *Klebsiella*



場合の血清中濃度は健康成人男子4名を cross over した結果, Table 1, Fig. 15 のように, 空腹群では平均値で1時間後にピークとなり,  $9.2 \mu\text{g/ml}$  とこの種の薬剤としてはかなり高い血清中濃度を示した。2時間後にも  $8.5 \mu\text{g/ml}$  を維持し, 以後漸減し6時間後には  $2.4 \mu\text{g/ml}$  となった。実測値では4例中2例は血清中濃度のピークは2時間値であり, 1例は1, 2時間値が同じであった。食事摂取群の最高血清中濃度は平均値が2時間後にとめられたが  $5.4 \mu\text{g/ml}$  であり, 空腹群のそれよりは低値であった。実測値では4例中1例は1時間値が大であり, 1例は4時間値が高値であった。以後空腹群と同様な減衰を示した。各 volunteer の空腹時と食事摂取後内服の血清中濃度を比較しても, 空腹時の血清中濃度は食事摂取後のそれを, いずれも上廻っており, 本剤経口投与後の血清中濃度は食事に影響される

Fig. 14 Standard for measurement of cinoxacin

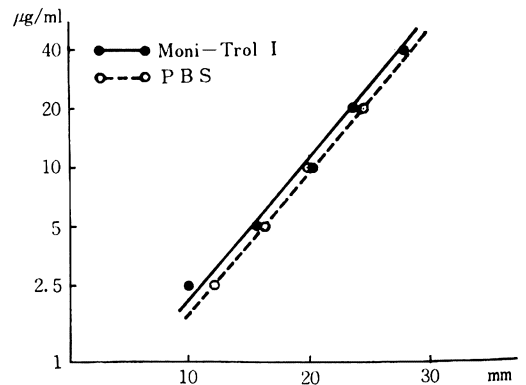
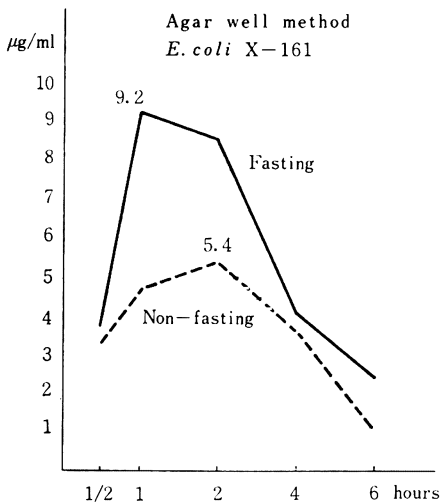


Table 1 Serum level of cinoxacin after 400 mg p. o. administration  
Bioassay, Agar well method  
*E. coli* X-161

Group	Case	B. W.	1/2h	1 h	2 h	4 h	6 h
Fasting	1	56	3.1	13.0	5.4	2.8	2.7
	2	62	2.1	9.0	9.5	3.8	2.0
	3	60	4.7	9.0	9.0	4.6	—
	4	59	4.8	5.8	10.1	4.7	—
	Average			3.7	9.2	8.5	4.0
Non-fasting	1	56	4.5	6.7	7.5	4.5	—
	2	62	4.6	7.9	7.0	4.7	—
	3	60	2.3	2.1	2.1	3.8	2.2
	4	59	2.1	2.0	4.9	1.9	2.1
	Average			3.4	4.7	5.4	3.7

μg/ml

Fig. 15 Serum level of cinoxacin after 400 mg p. o. administration



ことが判明した。また個人差もかなりみとめられた。

Chemical assay 法による測定成績でも同様の傾向であり、Table 2, Fig. 16 のように、空腹群の血清中濃度のピークは1時間値であり、以後漸減したが、実測値では2時間値が高値であったものが、4例中2例にみとめられた。Chemical assay 法による測定値は Bioassay 法のそれより高値であり、平均値で1時間値 16.3 μg/ml, 2時間値 14.4 μg/ml であった。

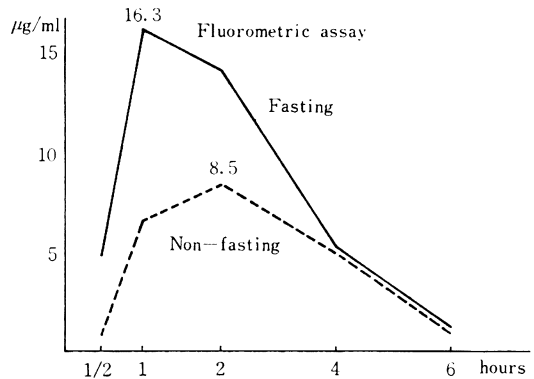
食事摂取群の最高血清中濃度は2時間値であり 8.5 μg/ml と空腹群より低値であった。4, 6時間値は空

Table 2 Serum level of cinoxacin after 400 mg p. o. administration  
Fluorometric assay

Group	Case	B. W.	1/2h	1 h	2 h	4 h	6 h
Fasting	1	56	8.7	27.9	12.5	2.8	0.2
	2	62	6.4	19.7	17.6	8.3	2.5
	3	60	1.6	9.3	12.6	4.3	1.1
	4	59	2.9	8.1	14.7	5.2	0.8
	Average			4.9	16.3	14.4	5.2
Non-fasting	1	56	3.2	9.3	10.7	2.0	0.3
	2	62	0.1	12.3	9.4	5.8	1.3
	3	60	0.3	0.3	2.2	9.1	1.9
	4	59	0.2	5.0	11.5	3.9	0.8
	Average			1.0	6.7	8.5	5.2

μg/ml

Fig. 16 Serum level of cinoxacin after 400 mg p. o. administration



腹群とほぼ同値であった。また1時間値が高値であったものが1例にみとめられた。

尿中排泄ならびに尿中濃度測定成績

Bioassay 法による成績を Table 3, Fig. 17 に示した。空腹群の尿中薬剤排泄は速やかかつ大であり、最初の2時間までに平均値で 79.2 mg (19.8%) が排泄され、尿中濃度は 632.5 μg/ml (230~960 μg/ml) に達した。次の2時間でも 47.9 mg 排泄され、尿中濃度も平均値で 555 μg/ml が得られ、6~8時間尿でも 117.5 μg/ml の尿中濃度を示した。8時間までの尿中排泄量は平均値で 165.9 mg, 尿中回収率は 41.5% であった。食事摂取群では尿中排泄の最大値は2~4時間尿において得られ、排泄量 90.6 mg (22.7%), 尿中

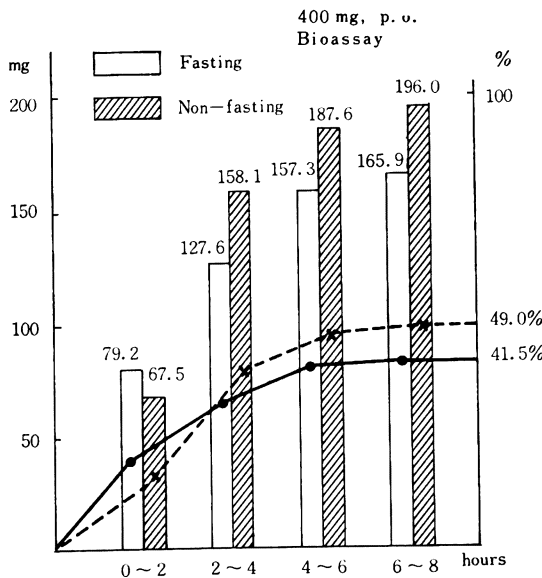
Table 3 Urinary excretion and urinary level of cinoxacin after 400 mg p.o. administration

Bioassay, Agar well method  
*E. coli* X-161

Group	Case	B.W.	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	Total
Fasting	1	56	114.2 (840)	66.0 (220)	20.8 (80)	n.d (n.d)	201 mg (50.3%)
	2	62	40.3 (960)	17.2 (860)	37.0 (660)	19.1 (290)	113.6 mg (28.4%)
	3	60	74.8 (230)	37.1 (190)	14.2 (66)	8.0 (100)	134.1 mg (33.5%)
	4	59	87.5 (500)	71.3 (950)	48.8 (610)	7.2 (80)	214.8 mg (53.7%)
Average			79.2 (632.5)	47.9 (555)	30.2 (354)	8.6 (117.5)	165.9 mg (41.5%)
Non-fasting	1	56	98.8 (260)	110.0 (400)	26.0 (130)	4.4 (30)	239.2 mg (59.8%)
	2	62	97.8 (850)	44.2 (680)	30.0 (500)	12.3 (175)	184.3 mg (46.1%)
	3	60	6.6 (52)	117.0 (760)	35.8 (280)	17.0 (112)	176.4 mg (44.1%)
	4	59	66.6 (182)	91.0 (260)	26.2 (64)	n.d (n.d)	183.4 mg (46.0%)
Average			67.5 (336)	90.6 (525)	29.5 (243.5)	8.4 (79.3)	196.0 mg (49.0%)

mg/(μg/ml)

Fig. 17 Urinary excretion and urine level of cinoxacin



濃度は 525 μg/ml であり、空腹群に比し薬剤の尿中への排泄が遅延する傾向を示した。平均値では各時間尿の尿中濃度は空腹群のそれより低値であった。しかし空腹群で 2~4 時間尿の尿中濃度が、食事摂取群で最初の 2 時間尿の尿中濃度が最高値となったものがおのおの 1 例みられ、個人差があることを示した。なお尿中回収率は空腹群より高く 49.0% に達した。

Chemical assay 法による成績は Table 4, Fig. 18 のとおりである。free CINX は空腹群では 2 時間までに最も多く排泄され平均値で 99.7 mg (24.9%) となり、その時の尿中濃度は平均値で 759.2 μg/ml に達した。以後排泄量ならびに尿中濃度は減衰したが、6~8 時間尿中濃度はなお 157.5 μg/ml を維持しており、尿中排泄はかなり遅延するものと思われた。free CINX の 8 時間までの尿中排泄量は平均値で 238.9 mg、尿中回収率は 59.7% であった。total CINX の 8 時間までの尿中排泄量は平均値で 338.1 mg、尿中回収率は 84.5% に達した。conjugate CINX はこの間に 99.2 mg 排泄され、8 時間までの尿中回収率は 24.8% であった。

食事摂取群では free CINX の排泄量ならびに尿中濃度は 2~4 時間がピークとなり、排泄量 125 mg (31.3

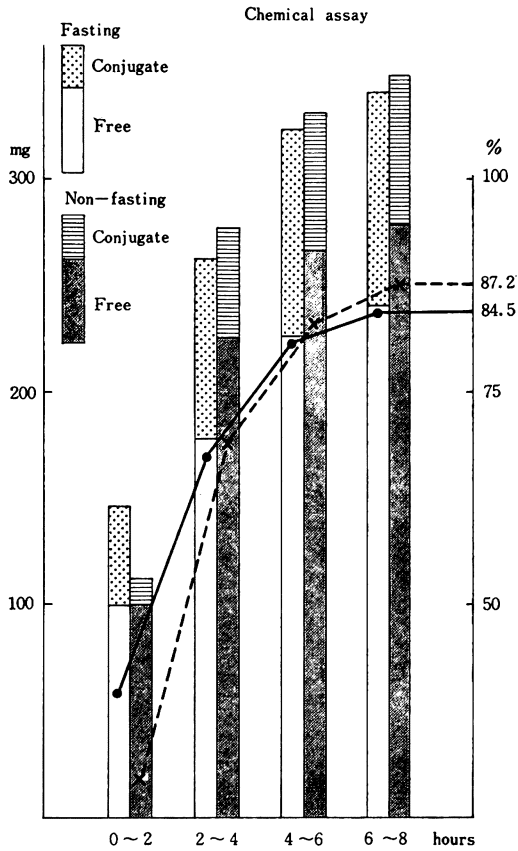
Table 4 Urinary excretion and urine level of cinoxacin after 400 mg p.o. administration —Fluorometric assay—

Group	Case	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		Total
		Free	Total	Free	Total	Free	Total	Free	Total	
Fasting	1	176.1 (1,295)	201.9 (1,484.5)	97.8 (326.1)	124.0 (413.3)	16.3 (62.6)	21.7 (83)	0 (0)	0 (0)	F. 290.2 mg (72.6%) T. 347.6 mg (86.9%)
	2	46.0 (1,094)	90.1 (2,146.2)	57.7 (1,029.5)	90.2 (1,611.5)	79.8 (1,425.8)	82.3 (1,469.4)	33.2 (502.4)	41.0 (621.9)	F. 216.7 mg (54.2%) T. 303.6 mg (75.9%)
	3	137.2 (422.3)	177.6 (546.5)	71.2 (364.9)	120.0 (615.3)	26.0 (120.9)	33.3 (154.8)	6.7 (83.8)	9.8 (122.8)	F. 241.1 mg (60.3%) T. 340.7 mg (85.2%)
	4	39.5 (225.5)	117.7 (672.6)	90.0 (1,200)	153.8 (2,050.2)	67.1 (838.8)	76.6 (957.3)	10.7 (118.7)	12.2 (135.7)	F. 207.3 mg (51.8%) T. 360.3 mg (90.0%)
Average		99.7 (759.2)	146.8 (1,212.5)	79.2 (730.1)	122.0 (1,172.6)	47.3 (612.0)	53.5 (666.1)	12.7 (157.5)	15.8 (220.1)	F. 238.9 mg (59.7%) T. 338.1 mg (84.5%)
Non- fasting	1	178.3 (469.1)	207.4 (545.7)	134.8 (490.2)	161.1 (586)	24.1 (120.3)	27.7 (138.6)	3.9 (27.0)	13.0 (89.5)	F. 341.1 mg (85.3%) T. 409.2 mg (102.3%)
	2	113.6 (988.1)	139.4 (1,212.1)	61.4 (944)	98.0 (1,507)	49.1 (817.7)	63.3 (1,055.1)	12.9 (183.8)	20.0 (285.3)	F. 237.0 mg (59.3%) T. 320.7 mg (80.2%)
	3	9.7 (77.0)	12.1 (96.0)	175.8 (1,141.7)	220.5 (1,431.5)	60.1 (469.5)	89.9 (701.6)	19.6 (128.7)	24.1 (158.6)	F. 265.2 mg (66.3%) T. 346.5 mg (86.6%)
	4	102.5 (280.1)	118.1 (322.6)	127.8 (365.1)	154.8 (422.4)	27.5 (67.2)	32.3 (78.8)	11.0 (28.3)	13.3 (34.1)	F. 268.8 mg (67.2%) T. 318.5 mg (79.6%)
Average		101.0 (453.6)	119.3 (544)	125.0 (735.3)	158.6 (986.7)	40.2 (368.7)	53.3 (493.5)	11.9 (92)	17.6 (141.9)	F. 278.1 mg (69.5%) T. 348.8 mg (87.2%)

mg / (μg/ml)



Fig. 18 Urinary excretion and urine level of cinoxacin



%), 尿中濃度 735.3  $\mu\text{g/ml}$  であり, 以後漸減した。8時間までの尿中排泄量は平均値で 278.1 mg, 尿中回収率は 69.5% であった。6~8 時間後の尿中濃度も平均値で 92  $\mu\text{g/ml}$ , 実測値でも 27~183.8  $\mu\text{g/ml}$  を示した。total CINX の 8 時間までの尿中排泄量 348.8 mg, 回収率 87.2% に達した。conjugate CINX は 8 時間までに 70.7 mg 排泄され, その回収率は 17.7% であった。

したがって Bioassay 法による測定成績と同様に空腹群では排泄が早くおこなわれる傾向にあり, 2時間までの尿中濃度は食事摂取群よりも高値であるが, 総排泄量および 8 時間までの回収率は食事摂取群の方が高値を示した。1 例の測定成績をのぞき 8 時間まで尿路感染症治療に必要な尿中濃度が得られたものと考えられる。

#### 家兎実験的腎盂腎炎における治療成績

*E. coli* NIHJ-JC 2 株を接種後ただちに経胃的に CINX 20 mg/kg を投与し, 1 週間後に屠殺し検索した結果を Table 5 に示した。

家兎実験的腎盂腎炎にたいする薬効評価の判定は肉眼的腎所見, 細菌学的検索結果を参考にし, 主として以下のごとく病理組織学的におこなった。

尿管の軽度の拡張以外は腎組織に炎症性変化がみられないものを(卍), ごく軽度に限局性の細胞浸潤がみられるものを(卅), ごく限局性の小膿瘍の残存または中等度の細胞浸潤がみられるものを(+), かなり広汎な小膿瘍または細胞浸潤があるが, 一部は正常化し明らかに対照とは異なるものを(±), 対照と比較して大差ないものを(-)とした。

小膿瘍, 間質の細胞浸潤, 腎盂腎炎の残存状態をその強弱で-, ±, +, 卅, 卍で表示し, 腎盂腎炎残存の程度をしめた。

CINX 20 mg/kg 投与群 3 羽中 2 羽は限局性の小膿瘍, 中規模の間質細胞浸潤の残存をみとめ薬効評価は±と判定された。1 羽は腎実質内生菌を  $10^8/\text{g}$  みとめたが組織学的には腎盂腎炎は改善し±とみなされた。NA 20 mg/kg 投与群の成績は 3 羽中卅, ±, ±各 1 羽の結果となり CINX 20 mg/kg 投与の成績と近似した。PPA 20 mg/kg 投与群では 3 羽中 2 羽は腎実質, 腎盂尿中に生菌を証明せず, 間質の細胞浸潤も 1 尿管周囲に限局する程度のものであり卍と判定された。しかし 1 羽には  $10^7/\text{g}$  以上の生菌をみとめ, 小膿瘍も存在し, ±と判定された。これら同系統薬の同量投与による結果からは *E. coli* NIHJ-JC 2 による家兎腎盂腎炎にたいする効果は PPA が最もすぐれ, CINX と NA はほぼ同等の *in vivo* 効果を示したものといえる。しかし NA 20 mg/kg 投与群では腎に著明な癒痕形成をみとめるものがあつた。

CINX 40 mg/kg に増量して投与した場合, 3 羽中 2 羽は腎実質内に  $10^3/\text{g}$  以下の生菌をみとめたが, 腎盂尿は無菌化され, 組織学的改善もみとめられ卍と判定された。しかし 1 羽にはなお小膿瘍の残存をみとめ±とみなされた (Table 6)。CINX 40 mg/kg の対照として投与された CEX 40 mg/kg の成績は CINX 投与の成績と近似したが, 細菌学的検索結果では 1 羽の腎盂尿は無菌であったが, 他は腎実質, 腎盂尿中生菌をみとめた。したがって, この成績からは CINX 40 mg/kg 投与の成績は CEX 40 mg/kg 投与のそれに匹敵するか, やや優れていると考えられた。Table 6 に示すように CED 40 mg/kg 投与群の成績は 1 羽は感染死し, 残り 2 羽の細菌学的, 病理組織学的検索結果も CINX, CEX 投与群に劣るものと判定された。これらの組織学的所見を Photo. 1~14 に供覧した。

#### 2. 臨床的検討成績

急性単純性膀胱炎 11 例に CINX 400~800 mg, 3 日

Table 5 Efficacies on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIHJ-JC 2

No.	Dosage	B.W. after before	Kidney weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyeloneph- ritic change	Efficacy
				Renal parench	Pelvic urine	Bladder urine	Microab- scess	Infiltra- tion	Pyelitis		
885	CINX 20 mg/kg p.o.	$\frac{2.42}{2.76}$	1.1	$1 \times 10^3$	$15 \times 10^3$	0	+	++	+	++	±
886		$\frac{3.05}{3.12}$	1.9	$2 \times 10^5$	0	0	-	±	±	±	++
887		$\frac{2.58}{2.98}$	4.2	$57 \times 10^7$	$89 \times 10^7$	$33 \times 10^5$	+	++	+	++	±
888	NA 20 mg/kg p.o.	$\frac{2.47}{2.77}$	2.8	$13 \times 10^6$	$16 \times 10^7$	$10 \times 10^8$	+	++	±	++	±
889		$\frac{2.71}{2.9}$	1.9	$1 \times 10^3$	0	$5 \times 10^1$	-	±	±	±	++
890		$\frac{2.45}{2.52}$	1.5	$58 \times 10^2$	$12 \times 10^8$	$5 \times 10^7$	-	±	-	±	+
894	PPA 20 mg/kg p.o.	$\frac{3.0}{3.15}$	1.8	0	0	0	-	±	±	±	##
895		$\frac{2.6}{3.05}$	1.4	$1 \times 10^7$	$5 \times 10^8$	$58 \times 10^6$	+	++	+	++	±
896		$\frac{2.45}{2.75}$	2.1	0	0	$96 \times 10^5$	-	±	-	±	##

p.o. .... intragastric administration

Table 6 Efficacies on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIHJ-JC 2

No.	Dosage	B.W. after before	Kidney weight rt/lt	Culture			Histopathological finding			Pyeloneph- ritic change	Efficacy
				Renal parench	Pelvic urine	Bladder urine	Microab- scess	Infiltra- tion	Pyelitis		
692	CEX 40 mg/kg p.o.	$\frac{2.15}{2.5}$	1.6	$16 \times 10^2$	0	0	-	±	-	±	++
693		$\frac{2.2}{2.63}$	2.8	$19 \times 10^6$	$15 \times 10^7$	$20 \times 10^5$	-	±	+	±	++
694		$\frac{2.03}{2.6}$	3.5	$87 \times 10^6$	$15 \times 10^7$	$4 \times 10^5$	+	++	+	++	±
690	CED 40 mg/kg p.o.	$\frac{2.05}{2.5}$	1.5	$8 \times 10^2$	$10^5$	$17 \times 10^2$	+	++	+	++	±
691		$\frac{1.65}{2.5}$	2.3	$58 \times 10^6$	$15 \times 10^7$	$9 \times 10^7$	-	++	+	+	+
692		Died									
891	CINX 40 mg/kg p.o.	$\frac{2.7}{3.0}$	1.8	$5 \times 10^3$	0	$6 \times 10^1$	-	±	±	±	++
892		$\frac{2.65}{3.15}$	1.5	$6 \times 10^1$	0	$75 \times 10^5$	-	±	±	±	++
893		$\frac{3.1}{2.57}$	4.5	$52 \times 10^5$	$89 \times 10^5$	0	+	+	+	++	±

p.o. .... intragastric administration

Photo. 1 Histology section of rabbit's kidney inoculated with *E. coli* NIHJ-JC2 without treatment.

HE, 1×1

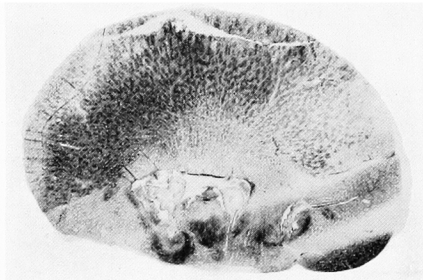


Photo. 2 Diffuse microabscesses and leucocytes casts are seen in the non-treatment control.

HE stain. 4×2.5

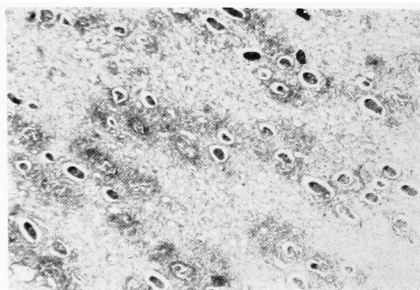


Photo. 3 No. 885 Histology section of rabbit's kidney inoculated with *E. coli* NIHJ-JC2 treated by CINX 20 mg/kg.

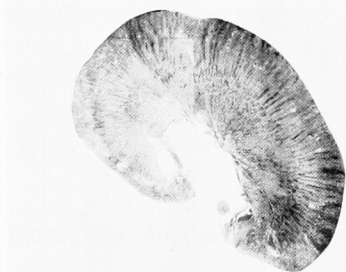


Photo. 4 No. 885 Mild interstitial infiltration remains after CINX 20 mg/kg administration.

HE stain, 10×2.5

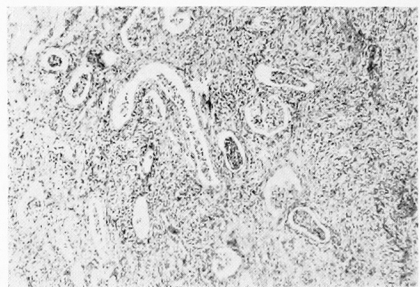


Photo. 5 No. 892 Kidney section of rabbit treated by CINX 40 mg/kg.

HE stain 1×1

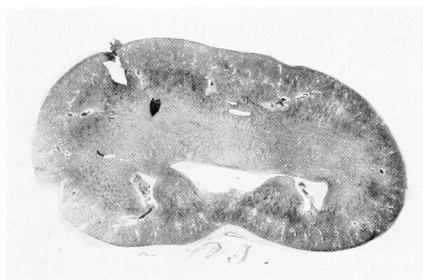


Photo. 6 No. 892 Slight infiltration in the interstitium is seen.

HE stain. 10×2.5

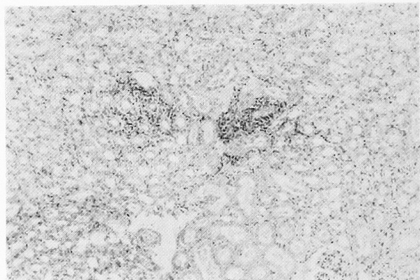


Photo. 7 No. 888 Scar and diffuse inflammation are seen.

HE stain. 1×1

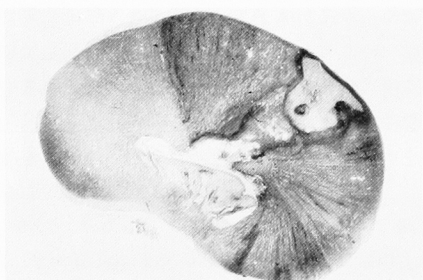


Photo. 8 No. 888 Leucocyte casts and infiltration are visible.

HE stain. 10×2.5

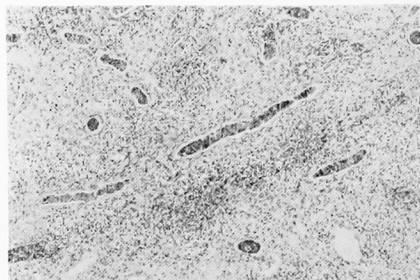


Photo. 9 No. 894 Treated by PPA 20 mg/kg.  
HE stain. 1×1

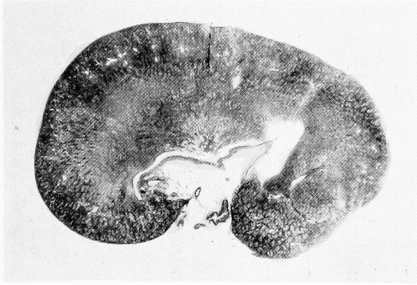


Photo. 10 No. 894 Slight interstitial infiltration remains.  
HE stain. 10×4

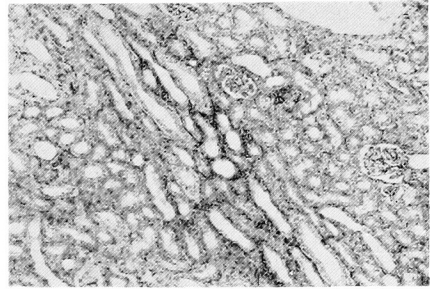


Photo. 11 No. 693 Treated by CEX 40 mg/kg.  
HE stain. 1×1



Photo. 12 No. 693 Slight infiltration is found.  
HE stain. 10×4

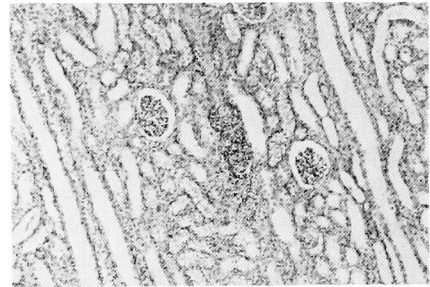
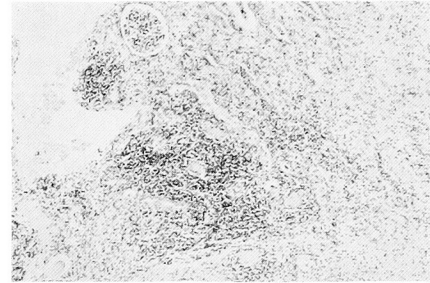


Photo. 13 No. 690 Scar formation and inflammation are prominent. CED 40 mg/kg.  
HE stain. 1×1



Photo. 14 No. 690 Severe infiltration is visible.  
HE stain. 10×2.5



間投与した成績を Table 7 に一覧した。起炎菌は *E. coli* 8 例, *S. epidermidis* 2 例, *S. faecalis* 1 例であった。*E. coli* はすべて除菌され除菌率 100% であったが球菌感染例では全例起炎菌が残存し、本剤の一つの特徴が明確となった。

UTI 薬効評価基準第二版に準じて CINX の急性単純性膀胱炎にたいする臨床効果を判定すると、症状にたいする効果は消失 7 例 (63.6%), 軽快 4 例 (36.4%), 膿尿にたいする効果は正常化 9 例 (81.8%), 不変 2 例 (18.2%), 細菌尿にたいする効果は陰性化 8 例 (72.7%), 不変 3 例 (27.3%) となる。したがって Table 8

のように著効 7 例 (63.6%), 有効 2 例 (18.2%) であり、総合有効率は 81.8% となった。

慢性複雑性尿路感染症 11 例にたいして CINX 800 mg を 5 日間投与した成績を Table 9 に示した。疾患病態群別では上部尿路感染 (3rd Group, G-3) が 3 例, 下部尿路感染 (4th Group, G-4) が 8 例であり、カテーテル留置症例は含まれていない。

UTI 薬効評価基準第二版による慢性症における薬効評価基準にもとづいて判定すると膿尿にたいする効果は 11 例中, 正常化 4 例 (36.4%), 改善 1 例 (9.0%), 細菌尿にたいする効果は陰性化 6 例 (54.5%) であった。

Table 7 Clinical summary of simple cystitis cases treated with cinoxacin

No.	Case	Age	Sex	Dosage mg × day	Bacteria isolated		Judgement by UTI criteria				Overall clinical efficacy	Side effect
					Before	After	Symptom	Pyuria	Bacteriuria			
1	K.S.	51	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
2	M.T.	22	F	400 × 3	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>6</sup>	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>6</sup>	Improvement	Unchanged	Unchanged	Poor	—	
3	K.W.	51	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	Improvement	Cleared	Eliminated	Moderate	—	
4	M.I.	31	F	400 × 3	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>6</sup>	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>4</sup>	Improvement	Unchanged	Unchanged	Poor	—	
5	S.H.	43	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
6	I.T.	33	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
7	T.O.	39	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
8	H.M.	32	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
9	S.N.	51	F	400 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
10	S.I.	64	F	800 × 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	—	Cleared	Cleared	Eliminated	Excellent	—	
11	T.M.	33	F	800 × 3	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>5</sup>	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>5</sup>	Improvement	Cleared *	Unchanged	Moderate	—	

\* Pyuria before treatment less than 10<sup>7</sup>/F

Table 8 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	7			1						8 (72.7%)
	Decreased (Replaced)						2				
	Unchanged				1		2				
Efficacy on pain on urination		7 (63.6%)			4 (36.7%)						Case total
Efficacy on pyuria		9 (81.8%)			0			2 (18.2%)			
Excellent					7 (63.6%)			Overall effectiveness rate 9 / 11 (81.8%)			
Moderate					2 (18.2%)						
Poor (or Failed)					2 (18.2%)						

Table 10 のように著効 3 例 (27.3%), 有効 3 例 (27.3%) であり, 総合有効率は 54.5% であった。

群別総合有効率は第 3 群が 3 例中 2 例 (66.7%), 第 4 群は 8 例中 4 例 (50%) であった (Table 11)。

細菌学的効果は Table 12 のように, *E. coli* は 12 例中 11 例が消失し, 消失率 91.7% であり 1 例に存続がみられたのみであったが, *S. epidermidis* 4 例, *P. mirabilis* 2 例では消失率 50% であり, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* はすべて存続し細菌学的効果は得られなかった。

CINX 400~800 mg, 3~5 日間投与された 22 例中副作用をみとめたのは 1 例のみであり, 自覚的副作用発現率は 4.5% であった。

副作用が発現したのは症例 15, 29 歳女子, 腎結石を基礎疾患とする上部尿路感染例であり, 胸やけ, 口内酸味感を訴えたが, 5 日間の服薬は完了し得た。

### 考 察

緒言でのべたごとく, 最近の抗菌剤の開発傾向は既存の薬剤の母核あるいは側鎖を種々変化させることによって抗菌力の増強と抗菌スペクトルの拡大をはかることにある。Quinolone 系化学療法剤も例外でなく基本骨格である quinolonecarboxylic acid の母核の種々の位置の炭素原子を窒素原子に置きかえたり, メチル基, エチル基の側鎖を他の基で置換することにより PA, PPA, MLX, ならびに CINX が開発されてきた。PPA, MLX は *P. aeruginosa* にも抗菌力をもつ特徴が見出されてきた<sup>10,11)</sup>。

尿路感染症患者から分離した 78 株の細菌にたいする CINX の抗菌力は *S. epidermidis* にたいしては 10<sup>8</sup>/

ml, 10<sup>6</sup>/ml 両接種群とも PPA, NA に劣る結果となった。*E. coli* にたいしては CINX は 10<sup>8</sup>/ml 接種で 3.12 μg/ml 以下の感受性株が 40.7% 存在し, 10<sup>6</sup>/ml 接種では 59.3% となり, かなりよい感受性を示した。しかし CINX の *E. coli* にたいする抗菌力は PPA, NA の中間に値するものと思われた。*K. pneumoniae* にたいする抗菌力は *E. coli* にたいするそれより劣り, 10<sup>8</sup>/ml 接種で 25 μg/ml 以下に 33.3%, 10<sup>6</sup>/ml 接種で 48.1% が分布したが, 100 μg/ml 以上耐性株は 10<sup>8</sup>/ml 接種で 51.9%, 10<sup>6</sup>/ml 接種で 44.4% に達している。累積感受性分布から CINX の抗菌力は PPA と NA の中間にあると判定された。これらの結果から CINX の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae* にたいしては NA より僅かに優れているが, *S. epidermidis* にたいしては NA より劣る結果となり, 抗菌力だけからみるとくに開発のメリットは少ないものと考えられる。

しかし CINX 400 mg を健康成人男子 4 名に空腹時と軽食後に cross over して投与して, Bioassay で血清中濃度を測定した結果, とくに空腹時の血清中濃度は高く, 平均値で 9.2 μg/ml に達し, PPA, MLX 500 mg 投与時の 2.4~3.7 倍に達することが判明した<sup>10,11)</sup>。また 8 時間までの尿中回収率は空腹群, 食事摂取群でそれぞれ 41.5%, 49.0% に達し, PPA<sup>10)</sup> のそれと匹敵するものと思われ, MLX<sup>11)</sup> の空腹時の尿中回収率の 16.6 倍, 食事摂取時のその 12.9 倍に達した。尿中濃度も平均値で最高値は空腹群で 632.5 μg/ml, 食事摂取群で 525 μg/ml であり, 実測値の最高値は 960 μg/ml に達した。

Chemical assay ではさらに高値を示した。したがって, 抗菌力ではとくに優れた点は見出されないが, 血清

Table 9 Effectiveness of cinoxacin on chronic UTI

No.	Case	Age	Sex	Underlying disease *	Dosage mg × day	Bacteria isolated		Judgement by UTI criteria			Side Effect	Remarks
						Before	After	Pyuria	Bacteriuria	Overall clinical efficacy		
12	Y. T.	77	M	Urethral stenosis	800 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	Cleared	Unchanged	Poor	—	G-4
13	K. Y.	67	M	Prostate hypertro.	800 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-4
14	K. K.	54	F	Neurogen. bladder	800 × 5	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-4
15	H. Y.	29	F	Renal calculus	800 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>4</sup>	—	Cleared	Cleared	Excellent	Heartburn	G-3
16	U. S.	67	M	Foreign body of the bladder	800 × 5	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	—	Unchanged	Cleared	Good	—	G-4
17	Y. M.	30	M	BNC	800 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>4</sup>	—	Unchanged	Eliminated	Good	—	G-4
18	Y. T.	29	F	Renal calculus	800 × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup>	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>4</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-3
19	H. T.	41	F	Renal calculus	800 × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>7</sup>	—	Cleared	Eliminated	Excellent	—	G-3
20	S. N.	70	M	BNC	800 × 5	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	—	Cleared	Eliminated	Excellent	—	G-4
21	M. T.	75	M	PC	800 × 5	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	—	Decreased	Eliminated	Good	—	G-4
22	Y. M.	52	M	BNC	800 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-4

\* BNC : Bladder neck contracture PC : Prostatic cancer

Table 10 Overall clinical efficacy of cinoxacin in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		3	1	2	6 / 11 (54.5%)
Suppressed					0
Replaced					0
Unchanged		1		4	5 / 11 (45.5%)
Efficacy on pyuria		4 (36.4%)	1 (9.1%)	6 (54.5%)	Overall clinical efficacy 6 / 11 (54.5%)

Table 11 Overall clinical efficacy of cinoxacin classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)						
	2nd group (Post prostatectomy)						
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	27.3%	2		1	66.7%
	4th group (Lower U.T.I.)	8	72.7%	1	3	4	50.0%
	Sub total	11	100%	3	3	5	54.5%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)						
	6th group (No indwelling catheter)						
	Sub total						
Total		11	100%	3	3	5	54.5%

Table 12 Bacterial response to cinoxacin

Isolates	No.	Eradicated (%)	Persisted	Superinfection
<i>S. epidermidis</i>	4	2 (50.0%)	2	0
<i>S. faecalis</i>	1	0	1	0
<i>E. coli</i>	12	11 (91.7%)	1	0
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50.0%)	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	3	0
Total	22	14 (63.6%)	8	0

中濃度が高いこと、尿中濃度が高いことは本剤の一つのメリットと考えられる。とくに尿路感染症治療の大切な指標となる尿中濃度が十分に高く維持される点は、尿路感染症治療薬として使用されるための必要十分条件と考えられる。

家兎尿管から細菌を上行性に接種した直後に、抗菌剤を1回投与する方法を、われわれは予防投与と呼んだ

が<sup>14)</sup>、この方法は抗菌剤の *in vivo* 効果の優劣を客観的に決定する一つの方法と考えられる。試験管内抗菌力が優れた薬剤でも、血清蛋白との結合、代謝による不活性化、target organ への到達度、経口剤では腸管からの吸収度によって治療効果は左右される。人症例に使用する前に、動物において治療効果を予知することは大切なことであり、生体内の総合的条件から治療効果を知る



上で重要である。1回投与法による家兎腎盂腎炎の治療効果の判定法は、あくまでも抗菌剤の生体内抗菌力を比較するための手段であり、腎盂腎炎の治療のための化学療法の評価法とは意味が異なることはいうまでもない。

CINX 20 mg/kg 投与の成績は NA 20 mg/kg 投与の効果と匹敵したが PPA 20 mg/kg 投与よりは劣る結果であった。しかし 40 mg/kg に増量した CINX の *in vivo* 効果が CEX 40 mg/kg 投与による効果と近似し、CED 40 mg/kg 投与による効果よりも優れたことは評価されてよいと考えられる。

急性単純性膀胱炎にたいする総合有効率 81.8%、慢性複雑性尿路感染症にたいする総合有効率 54.5% も経口剤としては評価されてよい成績と思われた。とくに細菌学的効果において *E. coli* の除菌率が 91.7% におよんだことは本剤の尿中排泄が大きいことが大きく関与したものと考えられ、MIC は大であっても尿中濃度が MIC の数倍以上に達すれば尿路感染症は治療可能である、という実験の結果<sup>14)</sup>を臨床的に証明し得たことになる。*S. epidermidis*, *P. mirabilis* の 50% が除菌されたことも同義と考えられる。

実際の臨床の場では 100% 治療が期待できる抗菌剤が撰択されるべきであり、本剤は *E. coli* を起炎菌とする急性単純性膀胱炎にたいしては期待できる抗菌剤の一つではあるが、急性単純性膀胱炎の起炎菌は必ずしも *E. coli* のみではないので<sup>15)</sup>、他の quinolone 系薬剤と同様に急性膀胱炎または腎盂腎炎の後療法、もしくは慢性尿路感染症の管理的治療剤として使用されるべきであると考えられる<sup>16)</sup>。

本剤の血清中濃度が高値となるため quinolone 系特有の中樞神経症状の発現が懸念されたが、自覚的副作用をみとめたのは 22 例中 1 例 (4.5%) のみであり、安全性は高いものと考えられた。

## 結 語

米國 Eli Lilly 社が世界的に開発中である CINX について、本邦の Cinoxacin 研究会の一員として、本剤の抗菌力、吸収・排泄、家兎実験的腎盂腎炎における *in vivo* 効果と他剤との比較検討、尿路感染症 22 例における臨床効果の検討をおこなった成績について報告した。

## 文 献

- 1) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 坂本日朗, 岡元健一郎: 尿路感染症における T-1220 (piperacillin) の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 25: 1408~1419, 1977
- 2) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 角田和之, 岡元健一郎, 陣内謙一, 小島道夫, 永田進一: 尿路感染症における Ticarcillin の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 25: 2253~2257, 1977
- 3) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 26(S-1): 592~599, 1978
- 4) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 26(S-5): 542~549, 1978
- 5) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 岡元健一郎, 陣内謙一, 白浜 勉, 阿世知節夫, 坂本日朗: 尿路感染症における Cefsulodin の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 27(S-2): 393~399, 1979
- 6) 川島尚志, 後藤俊弘, 前山泰典, 大井好忠: 尿路感染症における PC 904 の基礎的臨床的検討。 *Jpn. J. antibiot.* 32: 306~311, 1979
- 7) 川島尚志, 後藤俊弘, 大井好忠, 小島道夫, 岡元健一郎, 陣内謙一, 白浜 勉: 尿路感染症における Cefamandole の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 27(S-5): 543~549, 1979
- 8) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefotiam の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 27(S-3): 620~628, 1979
- 9) 大井好忠, 角田和之, 坂本日朗, 川島尚志, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経験ならびに基礎的検討。 *Chemotherapy* 19: 675~681, 1971
- 10) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する Pipemidic acid の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 23: 3134~3140, 1975
- 11) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 永田進一, 角田和之, 岡元健一郎, 陣内謙一, 小島道夫: 尿路感染症における AB 206 の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 26(S-4): 229~237, 1978
- 12) 大井好忠, 他: 急性単純性膀胱炎に対する AB 206 と Nalidixic acid の二重盲検法による臨床的有用性の比較。 *西日泌尿* 41: 445~456, 1979
- 13) 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
- 14) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。 *泌尿紀要* 19: 931~962, 1973
- 15) 角田和之, 大井好忠, 後藤俊弘: 急性単純性膀胱炎にたいする臨床的研究。 *西日泌尿* 39: 429~439, 1977
- 16) 大井好忠: 尿路感染症。新薬物療法の実際, 第 2 版, アサヒメデイカル, 東京, 1978

## BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CINOXACIN ON URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, MICHIO OBATA,  
TOSHIAKI KAKINOKI and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KENICHI JINNOUCHI and YASUNORI MAEYAMA

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Cinoxacin, one of quinolone analogues and a new synthesized chemotherapeutic agent developed by Eli Lilly Co., Ltd. in the U.S.A. has been studied on antimicrobial activities, serum level and urinary excretion, *in vivo* effect on experimental pyelonephritis in rabbits and clinical efficacies. And the following results were obtained.

Susceptibility of cinoxacin against *S. epidermidis* seemed to be inferior to nalidixic acid and pipemidic acid, however, antimicrobial activities of cinoxacin against *E. coli* and *K. pneumoniae* ranged between that of pipemidic acid and nalidixic acid with both inoculum size of  $10^8$ /ml and  $10^9$ /ml. Serum level and urinary excretion of cinoxacin were measured by bioassay using *E. coli* X-161 as test strain and by chemical assay using fluorometric method following p. o. administration of 400 mg of the drug in 4 healthy adult volunteers with fasting and non-fasting condition. Peak serum level was obtained one hour after the administration and reached to  $9.2 \mu\text{g/ml}$  in mean value of fasting group. On the other hand, the peak looked to be delayed to 2 hours later in non-fasting group with mean peak value of  $5.2 \mu\text{g/ml}$  by bioassay. The same tendency was studied by chemical assay.

Urinary recovery rate till 8 hours after the administration in fasting group revealed 45.1% and in non-fasting group 49.0% by bioassay, while higher urinary rates were obtained of free and total cinoxacin by chemical assay in both fasting and non-fasting group. Urine level of the drug was thought to be enough to treat urinary tract infections.

*In vivo* effect of the drug on experimental pyelonephritis in rabbits inoculated with *E. coli* NIHJ-JC 2 strain was evaluated as same as that of nalidixic acid at a dose of 20 mg/kg. Dose response of the drug *in vivo* effect was clarified by increasing dose up to 40 mg/kg.

Evaluation of the efficacy of the drug with a dose of 40 mg/kg was thought to be equal to that of cephalexin 40 mg/kg administration.

Cinoxacin was given with 400 or 800 mg per day for 3 days to 11 cases of acute simple cystitis and 800 mg per day for 5 days to 11 cases of chronic complicated urinary tract infections. Clinical efficacy in the treatment of acute simple cystitis according to criteria for evaluation of efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infections was 81.8%.

Clinical efficacy of 54.5% was also evaluated in the cases of chronic complicated urinary tract infections.

Only a case complained heartburn following administration of the drug 400 mg per day, so that subjective side effect appeared 4.5% in the cases treated with cinoxacin.

Cinoxacin was thus evaluated to be useful in the treatment of urinary tract infections.