

複雑性尿路感染症に対する Cinoxacin の臨床効果  
—— Nalidixic acid との二重盲検比較試験——

百瀬俊郎・熊沢浄一

九州大学医学部泌尿器科

坂本公孝・大島一寛

福岡大学医学部泌尿器科

江藤耕作・境 優一

久留米大学医学部泌尿器科

池上奎一・野村芳雄

熊本大学医学部泌尿器科

近藤 厚・斎藤 泰

長崎大学医学部泌尿器科

石沢靖之・妹尾康平

宮崎医科大学泌尿器科

岡元健一郎・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科

大沢 炯

琉球大学保健学部泌尿器科

新合成経口化学療法薬 Cinoxacin (以下 CINX と略す) の複雑性尿路感染症に対する臨床効果, 安全性および有用性を検討するため Nalidixic acid (以下 NA と略す) を対照薬とした二重盲検比較試験を行なった。

CINX は1回 400 mg を1日2回, NA は1回 1,000 mg を1日3回, それぞれ5日間連続投与し, UTI 薬効評価基準(第二版)に準じた委員会判定と主治医の判定, 有用性の判定を行なった。

委員会判定の総合臨床効果では有効率が両群間に有意差は認められなかったが *Serratia marcescens* の消失率, 800  $\mu$ g/ml 以上の MIC の細菌の消失率は CINX 群の方が有意に高かった。また単独感染群においては CINX 群の細菌尿消失率が NA 群に比べ高い傾向にあった。

主治医による判定では有効率において CINX 群の方が NA 群に比べ高い傾向にあった。有用性は非常に満足から満足, まずまざるまでの各頻度を加えると CINX 群の方が NA 群より高い傾向にあった。

また両薬の抗菌力を考慮して *Pseudomonas aeruginosa* 感染例を除いた症例での検討も行なったが, いくつかの点において CINX 群の方が NA 群に比し優れた値を示す結果を得た。

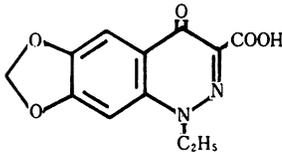
自覚的副作用は CINX 群 145 例中 3 例 (2.1%), NA 群 149 例中 9 例 (6.0%) に認められ, 胃腸障害がほとんどであった。臨床検査値の検討では主治医が投薬と関係ありと認めたものは両群に 1 例ずつ認められた。

以上の結果より, CINX は経口用薬としては複雑性尿路感染症にかなり有用であることが認められたが, 感染菌の確実な把握が必要であることも判明した。

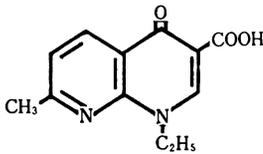
## はじめに

新合成経口化学療法薬 Cinoxacin (CINX) の複雑性尿路感染症に対する臨床効果, 安全性, 有用性を客観的に検討するために, 類縁化合物である Nalidixic acid (NA) を対照薬として二重盲検比較試験を行なった。なお, CINX と NA の構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin and nalidixic acid



Cinoxacin



Nalidixic acid

本試験は九州大学医学部, 福岡大学医学部, 久留米大学医学部, 熊本大学医学部, 長崎大学医学部, 宮崎医科大学, 鹿児島大学医学部, 琉球大学保健学部の各泌尿器科とその関連 38 施設の共同研究である。なお参加施設と参加医師名は本文末に記載した。

## 試験方法

本試験は予めプロトコルを作製し, 全施設がそれに基づいて実施した。

## 1. 対象

1979年6月から同年10月の間に上記38施設の外来を訪れた, あるいは入院した複雑性尿路感染症患者を対象とした。

UTI 薬効評価基準 (第二版)<sup>1)</sup> に準じて ①年齢は 16 歳以上とし, 性別は問わない, ②投薬前膿尿  $\geq 5$  個/hpf のもの, ③投薬前菌数  $\geq 10^4$ /ml のもの, 以上の3条件をみたす症例を対象とした。対象疾患, または上記患者条件に反したものは除外例とし臨床効果の判定の対象として組入れないこととした。また次のいずれかの項に該当するものは脱落例とした。①所定の検査が所定の時期に行なわれていない症例, ②規定通り投薬されなかった症例, ③途中で Emergency key code を開封した症例, ④薬効判定に影響ありと思われる薬剤が併

用された症例, ⑤副作用のため投薬が中止された症例, ⑥その他効果判定委員会が不適と認めた症例。ただし副作用のチェックが確実にできた症例は, 除外または脱落の症例であっても副作用の検討対象例とした。

使用上の注意として①妊婦および授乳中の婦人は投薬を避ける。②NA系薬剤にアレルギーの既往のある症例は投薬を避ける。③重篤な腎または肝障害のある症例は投薬を避けることにした。

なお, 投薬に先立ち, 被験症例に試験の趣旨を説明して投薬した。

## 2. 薬剤および投薬方法

CINX は 400 mg カプセルとプラセボカプセル, NA は 500 mg カプセルを使用した。外観上識別不能な茶色の 0 号硬カプセルを用い, Fig. 2 に示す投薬スケジュールにしたがい 5 日間連続投薬した。なお一包にカプセル 2 個ずつを封入したアルミシートにはそれぞれ「朝」「昼」「夜」と明記し服用の正確を期した。

Fig. 2 Dosage schedule

Group	Daily dosage		
	Morning	Noon	Night
CINX			
NA			

: Cinoxacin 400 mg capsule

: Placebo capsule

: Nalidixic acid 500 mg capsule

CINX の使用量は, 抗菌力, 吸収排泄値, 臨床成績<sup>2)</sup> から, 複雑性尿路感染症に対する 1 日使用量として 800 mg が適当と判断し, NA は添付文書<sup>3)</sup> 中の用法用量を参考にし 1 日 3,000 mg とした。

試験期間中は原則として他薬剤の併用は避けることとし, やむをえず使用した場合は薬剤の種類, 用法, 用量と投薬期間を記載することとした。

試験に先立ち, コントローラーにより無作為に割付けられたサンプルより, 抜きとられた薬剤について本試験の開始前ならびに終了後に含量など製剤試験を星薬科大学薬剤学教室 (永井恒司教授) において行ない, 規格に合致していることが確認された (Table 1)。また, NA 500 mg カプセルについては市販のウイントマイロン<sup>®</sup>

Table 1 Pharmaceutical studies on cinoxacin and nalidixic acid capsules used in the comparative trial

Capsule	Assay	Disintegration time
Cinoxacin 400 mg	100.7%	3 min. 15 sec.
Nalidixic acid 500 mg	99.7%	2 min. 51 sec.

500 mg 錠と同一の bioavailability であることも確認された。

### 3. 薬剤の割付け

本試験の薬剤割付けはコントローラーが行ない 100 組 400 症例分が作成された。1 組は 4 症例分とし CINX と NA が各々 2 症例ずつとなるように割付けられた。

本試験ではダブルコントローラーシステムを採用し、第 1 コントローラーは愛媛大学医学部薬理学教室・小川暢也教授、第 2 コントローラーは東邦大学医学部微生物学教室・桑原章吾教授に依頼し、両薬剤の識別不能性、無作為割付け、割付け表の保管ならびに開封および開封後のデータの取扱い、統計処理の公平性などに対する保証を依頼した。

### 4. 観察項目

UTI 薬効評価基準（第二版）に準じ、初診日（第 1 日目）、投与終了後翌日（第 6 日目）に膿尿検査、細菌学的検査、末梢血の臨床検査を行なった。なお第 6 日目が休診日に当る場合は第 7 日目の検査を以て代えることとした。

自覚的副作用については可能な限り連日観察し経日的に記載した。

膿尿は UTI 薬効評価基準（第二版）に準じ 400 倍で鏡検し白血球数を算定し (++) (+) (±) (-) の 5 段階に評価した。

細菌学的検査は菌数を算定し菌種の同定と CINX と NA に対する MIC 値の測定を行なった。菌数は各自の施設での定量培養、もしくはウリカルト®（第一化学薬品）を用いる簡易法により行ない、菌種の同定、MIC 値の測定は佐賀医科大学微生物学教室（永山在明教授）において一括して行なった。

臨床検査は、実施可能な症例について血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC), 血清生化学的検査 (S-GOT, S-GPT, Al-p, BUN, S-Creatinine) を行なった。

### 5. 症例の検討方法

8 名（熊沢浄一、大島一寛、境 優一、野村芳雄、斎藤 泰、妹尾康平、大井好忠、大沢 炯）からなる効果判定委員会を設け、除外、脱落例の決定と UTI 薬効評

価基準（第二版）に準じた臨床効果の判定を行なった。なお、これとは独立して治療担当医による臨床効果の判定を著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階法により行なった。さらに治療担当医が、有効性、副作用などを総合的に判断し各症例毎に有用性の判定を、非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満の 5 段階法で行なった。

### 6. データの解析

試験終了後、各施設代表者の立合いのもとにコントローラーによりキーコードが開かれ、両群の症例背景の均質性の確認、各観察項目の集計比較を行なった。解析方法としては  $\chi^2$  検定、FISHER の直接確率法および WILCOXON の順位検定を用い、5% を有意水準としたが、薬効評価の検定結果については特に傾向性を把握するため危険率 10% の場合についても付記した。なお解析結果はコントローラーのチェックをうけた。

CINX および NA は基礎的<sup>4,5)</sup> 臨床的<sup>2)</sup> 研究で *Pseudomonas aeruginosa* には効果が期待できないと考えられたので *Pseudomonas aeruginosa* 感染を含んだ全症例の検討とともに *Pseudomonas aeruginosa* 感染を除いた症例についての検討も行なった。

## 成 績

### 1. *Pseudomonas aeruginosa* 感染を含んだ全症例の成績

投薬総症例数は 300 例で CINX 群 149 例、NA 群 151 例であった。このうち臨床効果の検討対象例としたのは CINX 群 113 例、NA 群 111 例であり (Table 2)、副作用検討症例は CINX 群 145 例、NA 群 149 例であった。

除外、脱落症例の内訳は Table 3, 4 に示した。なお、前投与薬剤が NA 系で 2 日間以上の休業期間のない 11 例は検討症例から除外することがキーコードを開く前に判定委員会で決定された。

#### 1) 対象症例背景

性、年齢、外来・入院の別、単独・混合感染の別、カテーテル留置の有無別、UTI 群別、*Pseudomonas*

Table 2 Number of cases evaluated for clinical efficacy

	CINX	NA	Total	Statistical analysis
Enrolled	149	151	300	p=0.852
Excluded	29	31	60	
Dropt-out	7	9	16	
Evaluated	113	111	224	

*aeruginosa*・*Pseudomonas aeruginosa* 以外の菌種別について背景要因の均一性を検定したが Table 5 に示すように両群間に有意差は認められなかった。

投薬前菌種は Table 6-1, 6-2 に示すように、両群ともに *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp. *Serratia marcescens*, *Proteus* sp. などが多く検出されたが両群間でその出現率に有意差は認められなかった。

MIC 値の分布をみた結果は Fig. 3 に示すように  $10^8$  cells/ml 接種,  $10^6$  cells/ml 接種とも両群間に有意差は認められなかった。

2) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に準じた効果判定委員会の成績は CINX 群では著効 15%, 有効 23%, 無効 62%, 有効率 38% であり, NA 群では著効 17%, 有効 13%, 無効 70%, 有効率 30% であり両群間に有意差は認められなかった (Table 7)。総合臨床効果を UTI 群別 (Table 8), 単独・混合感染別 (Table 9), カテーテル留置の有無別 (Table 10) に検討したが両群間で有効率に有意差は認められなかった。しかし UTI 群別における Type 1 (単独感染, カテーテル留置例) では

CINX 群の有効率は 33.3%, NA 群の有効率は 9.5% であり, CINX 群の方が, 有効率で優る傾向が認められた ( $P=0.085$ )。 ( $P$  は確率水準を示す。以下同じ)。

3) 項目別効果

膿尿に対する効果を検討したが全般的 (Table 11) にも, 単独・混合感染別 (Table 12) にも, カテーテル留置の有無別 (Table 13) にも両群間に有意差は認められなかった。

細菌尿に対する効果について全般的 (Table 14), 単独・混合感染別 (Table 15), カテーテル留置の有無別 (Table 16) に検討したところ, 両群間に有意差は認められなかったが, 単独感染での消失率は CINX 群の方が NA 群よりも高い傾向にあると認められた ( $P=0.082$ )。

Table 5 Background characteristics  
—all cases—

Characteristics		CINX	NA	Statistical analysis
Sex	Male	73	72	p=1.000
	Female	40	39	
Age	17~19	0	2	p=0.410
	20~29	1	3	
	30~39	5	3	
	40~49	14	5	
	50~59	16	15	
	60~69	20	23	
	70~79	41	42	
80~94	16	18		
Status	Hospitalized	60	56	p=0.687
	Out patients	51	54	
	Unknown	2	1	
Infection	Single	67	70	p=0.586
	Mixed	46	41	
Catheter	Indwelt	47	41	p=0.497
	Not indwelt	66	70	
Type of infection	Type 1	18	21	p=0.626
	Type 2	6	9	
	Type 3	12	14	
	Type 4	31	26	
	Type 5	29	20	
	Type 6	17	21	
Isolates	<i>P. aeruginosa</i>	27	22	p=0.519
	Other organisms	86	89	
Total		113	111	

Table 3 Reasons for exclusion

Reason	CINX	NA	Total
No underlying disease	2	3	5
Bacteriuria negative or less than $10^3$ cells/ml	21	20	41
Pyuria less than 5 cells/hpf.	0	1	1
Bacteriuria negative and pyuria less than 5 cells/hpf.	0	2	2
Pre-medication by NA or NA derivatives	6	5	11
Total	29	31	60

Table 4 Reasons for drop-out

Reason	CINX	NA	Total
No examination or incorrectly timed examination	4	2	6
Concomitant chemotherapy	1	1	2
Discontinued due to adverse effect	1	4	5
Discontinued for other reasons	1	2	3
Total	7	9	16

菌種別細菌学的効果の検討では *Serratia marcescens* の消失率は CINX 群 38.1%, NA 群 9.1% と CINX 群の方が有意に高い値を示したが、その他の菌

種の消失率では両群間に有意差は認められなかった (Table 17)。

MIC 別に検討したところ  $10^8$  cells/ml 接種,  $10^6$  cells/ml 接種ともに 800  $\mu\text{g/ml}$  以上の細菌では CINX 群の方が NA 群よりも有意に高い消失率を示した

Table 6-1 Organism isolated before the treatment

—all cases—

Organism	CINX	NA	Total
<i>Staphylococcus</i> sp.	11	7	18
<i>Streptococcus</i> sp.	23	21	44
<i>E. coli</i>	32	30	62
<i>Klebsiella</i> sp.	4	3	7
<i>Enterobacter</i> sp.	17	18	35
<i>Proteus</i> sp.	13	24	37
<i>S. marcescens</i>	21	22	43
<i>P. aeruginosa</i>	27	22	49
Other <i>Pseudomonas</i>	10	8	18
Other GNB	7	9	16
Total	165	164	329

Table 6-2 Pattern of organisms —all cases—

Pattern	CINX	NA	Total
GPC	9	5	14
GNB	58	65	123
GPC + GNB	18	11	29
GPC + GPC	1	0	1
GPC + <i>Fungi</i>	1	0	1
GNB + GNB	20	18	38
GPC + GPC + GNB	0	2	2
GPC + GNB + GNB	4	8	12
GNB + GNB + GNB	2	2	4
Total	113	111	224

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates before the treatment

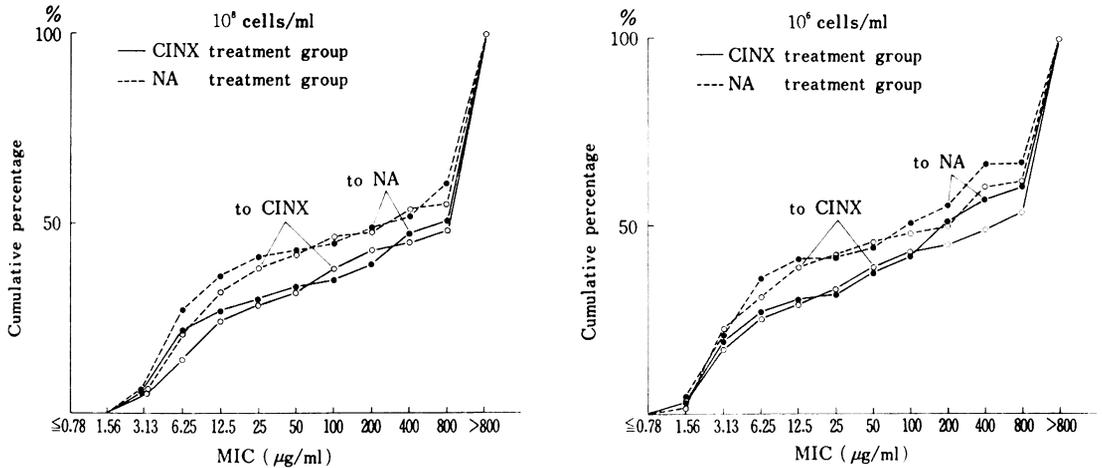


Table 7 Overall clinical efficacy evaluated by the committee

—all cases—

Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
					Excellent	Excel.+Good
CINX	17 (15%) 43 (38%)	26 (23%)	70 (62%)	113	p=0.718	p=0.206
NA	19 (17%) 33 (30%)	14 (13%)	78 (70%)	111		

p=0.332

Table 8 Overall clinical efficacy classified by type of infection —all cases—

Type of infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+ Good
Type 1	CINX	1 ( 5.6) 6 (33.3)	5 (27.8)	12 (66.7)	18	P=1.000	P=0.112
	NA	1 ( 4.8) 2 ( 9.5)	1 ( 4.8)	19 (90.5)	21	Z= -1.723 P= 0.085	
Type 2	CINX	0 2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	6	P=1.000	P=0.608
	NA	1 (11.1) 5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	9	Z= 0.930 P= 0.353	
Type 3	CINX	2 (16.7) 6 (50.0)	4 (33.3)	6 (50.0)	12	P=0.652	P=1.000
	NA	4 (28.6) 7 (50.0)	3 (21.4)	7 (50.0)	14	Z= 0.280 P= 0.780	
Type 4	CINX	12 (38.7) 21 (67.7)	9 (29.0)	10 (32.3)	31	P=0.587	P=0.413
	NA	8 (30.8) 14 (53.8)	6 (23.1)	12 (46.2)	26	Z= -0.956 P= 0.339	
Type 5	CINX	1 ( 3.4) 3 (10.3)	2 ( 6.9)	26 (89.7)	29	P=1.000	P=0.636
	NA	1 ( 5.0) 1 ( 5.0)	0	19 (95.0)	20	Z= -0.621 P= 0.534	
Type 6	CINX	1 ( 5.9) 5 (29.4)	4 (23.5)	12 (70.6)	17	P=0.355	P=0.703
	NA	4 (19.0) 4 (19.0)	0	17 (81.0)	21	Z= -0.415 P= 0.678	

( ) : %

Table 9 Overall clinical efficacy classified by single or mixed infection —all cases—

Infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+ Good
Single infection	CINX	15 (22%) 35 (52%)	20 (30%)	32 (48%)	67	p=0.835	p=0.172
	NA	14 (20%) 28 (40%)	14 (20%)	42 (60%)	70		
Mixed infection	CINX	2 ( 4%) 8 (17%)	6 (13%)	38 (83%)	46	p=0.247	p=0.559
	NA	5 (12%) 5 (12%)	0	36 (88%)	41		

Table 10 Overall clinical efficacy classified by indwelling catheter —all cases—

Catheter	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+ Good
Indwelt	CINX	2 ( 4%) 9 (19%)	7 (15%)	38 (81%)	47	p=1.000	p=0.129
	NA	2 ( 5%) 3 ( 7%)	1 ( 2%)	38 (93%)	41		
Not indwelt	CINX	15 (23%) 34 (52%)	19 (29%)	32 (48%)	66	p=0.843	p=0.390
	NA	17 (24%) 30 (43%)	13 (19%)	40 (57%)	70		

Table 11 Efficacy on pyuria evaluated by the committee

—all cases—

Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
					Cleared	Clear.+Decr.
CINX	28 (25%)	21 (19%)	64 (57%)	113	p=0.547	p=0.343
	49 (43%)					
NA	32 (29%)	9 (8%)	70 (63%)	111		
	41 (37%)					

p=0.649

Table 12 Efficacy on pyuria classified by single or mixed infection

—all cases—

Infection	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Cleared	Clear.+Decr.
Single infection	CINX	21 (31%)	12 (18%)	34 (51%)	67	p=1.000	p=0.305
		33 (49%)					
Single infection	NA	21 (30%)	7 (10%)	28 (40%)	42 (60%)		
		28 (40%)					
Mixed infection	CINX	7 (15%)	9 (20%)	16 (35%)	30 (65%)	p=0.198	p=0.822
		16 (35%)					
Mixed infection	NA	11 (27%)	2 (5%)	13 (32%)	28 (68%)		
		13 (32%)					

Table 13 Efficacy on pyuria classified by indwelling catheter

—all cases—

Catheter	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Cleared	Clear.+Decr.
Indwelt	CINX	7 (15%)	8 (17%)	15 (32%)	32 (68%)	p=0.166	p=0.228
		15 (32%)					
Indwelt	NA	2 (5%)	6 (15%)	8 (20%)	33 (80%)		
		8 (20%)					
Not indwelt	CINX	21 (32%)	13 (20%)	34 (52%)	32 (48%)	p=0.216	p=0.732
		34 (52%)					
Not indwelt	NA	30 (43%)	3 (4%)	33 (47%)	37 (53%)		
		33 (47%)					

Table 14 Efficacy on bacteriuria evaluated by the committee

—all cases—

Drug	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Eliminated	Elim.+Decr.
CINX	34 (30%)	3 (3%)	14 (12%)	62 (55%)	113	p=0.369	p=0.469
	37 (33%)						
NA	27 (24%)	4 (4%)	10 (9%)	70 (63%)	111		
	31 (28%)						

p=0.232

Table 15 Efficacy on bacteriuria classified by single or mixed infection —all cases—

Infection	Drug	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							Eliminated	Elim.+Decr.
Single infection	CINX	31 (46%) 33 (49%)	2 (3%)	7 (10%)	27 (40%)	67	p=0.082	p=0.170
	NA	22 (31%) 26 (37%)	4 (6%)	6 (9%)	38 (54%)	70		
Mixed infection	CINX	3 (7%) 4 (9%)	1 (2%)	7 (15%)	35 (76%)	46	p=0.467	p=0.729
	NA	5 (12%) 5 (12%)	0	4 (10%)	32 (78%)	41		

Table 16 Efficacy on bacteriuria classified by indwelling catheter —all cases—

Catheter	Drug	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							Eliminated	Elim.+Decr.
Indwelt	CINX	6 (13%) 6 (13%)	0	8 (17%)	33 (70%)	47	p=0.276	p=0.276
	NA	2 (5%) 2 (5%)	0	8 (20%)	31 (76%)	41		
Not indwelt	CINX	28 (42%) 31 (47%)	3 (5%)	6 (9%)	29 (44%)	66	p=0.483	p=0.605
	NA	25 (36%) 29 (41%)	4 (6%)	2 (3%)	39 (56%)	70		

Table 17 Bacteriologic response —all cases—

Organism	CINX			NA			Statistical analysis
	Isolated	Eradicated (%)	Persisted	Isolated	Eradicated (%)	Persisted	
<i>Staphylococcus</i> sp.	11	7 (63.6)	4	7	5 (71.4)	2	p=1.0
<i>Streptococcus</i> sp.	23	15 (65.2)	8	21	8 (38.1)	13	p=0.130
<i>E. coli</i>	32	21 (65.6)	11	30	19 (63.3)	11	p=1.000
<i>Klebsiella</i> sp.	4	3 (75.0)	1	3	0	3	p=0.143
<i>Enterobacter</i> sp.	17	9 (52.9)	8	18	14 (77.8)	4	p=0.164
<i>Proteus</i> sp.	13	6 (46.2)	7	24	14 (58.3)	10	p=0.512
<i>S. marcescens</i>	21	8 (38.1)	13	22	2 (9.1)	20	p=0.034 *
<i>P. aeruginosa</i>	27	5 (18.5)	22	22	4 (18.2)	18	p=1.000
<i>Pseudomonas</i> sp.	10	3 (30.0)	7	8	4 (50.0)	4	p=0.630
GNB	7	5 (71.4)	2	9	5 (55.6)	4	p=0.633
Total	165	82 (49.7)	83	164	75 (45.7)	89	p=0.508

\* Significant difference

(Table 18)。

投与後出現菌は *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* などが両群ともに多く検出されたが、合計すると CINX 群は 29 株 23 例 (20.4%)、NA 群は 40 株 35 例 (31.5%) であり、出現率は NA 群の方が CINX 群に比べて高い傾向にあった (P=0.067) (Table 19)。

4) 主治医による総合臨床効果

主治医による効果判定は CINX 群 111 例、NA 群 110 例について行なわれた。CINX 群では著効 12%、有効 32%、やや有効 22%、無効 34% であり、NA 群では著効 20%、有効 13%、やや有効 18%、無効 49%

であり、著効率では NA 群が (P=0.10)、著効・有効率は CINX 群が (P=0.097) それぞれ高い傾向がみられた (Table 20)。

5) 有用性の成績

非常に満足は両群ともに 18% であったが、満足、まですまず、まで加えると CINX 群 62%、NA 群 49% であり、CINX 群が NA 群に優る傾向がみられた (P=0.060) (Table 21)。

2. *Pseudomonas aeruginosa* 感染を除いた症例の成績

総症例数は CINX 群 86 例、NA 群 89 例の計 175 例であった。

Table 18 Bacteriologic response classified by MIC

—all cases : 10<sup>8</sup> cells/ml—

MIC (μg/ml)	Total	CINX			NA			Statistical analysis
		Isolated	Eradicated (%)	Persisted (%)	Isolated	Eradicated (%)	Persisted (%)	
3.13	16	8	8 (100.0)	0	8	8 (100.0)	0	p=1.000
6.25	39	12	9 ( 75.0)	3 ( 25.0)	27	17 ( 63.0)	10 ( 37.0)	p=0.714
12.5	26	14	11 ( 78.6)	3 ( 21.4)	12	10 ( 83.3)	2 ( 16.7)	p=1.000
25	12	6	4 ( 66.7)	2 ( 33.3)	6	4 ( 66.7)	2 ( 33.3)	p=1.000
50	7	5	2 ( 40.0)	3 ( 60.0)	2	1 ( 50.0)	1 ( 50.0)	p=1.000
100	12	9	6 ( 66.7)	3 ( 33.3)	3	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)	p=0.523
200	12	7	2 ( 28.6)	5 ( 71.4)	5	2 ( 40.0)	3 ( 60.0)	p=1.000
400	7	3	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)	4	0	4 (100.0)	p=0.429
800	15	4	0	4 (100.0)	11	3 ( 27.3)	8 ( 72.7)	p=0.516
800<	125	74	28 ( 37.8)	46 ( 62.2)	51	10 ( 19.6)	41 ( 80.4)	p=0.032 *
Total	271	142	71 ( 50.0)	71 ( 50.0)	129	56 ( 43.4)	73 ( 56.6)	p=0.330

—all cases : 10<sup>6</sup> cells/ml—

MIC (μg/ml)	Total	CINX			NA			Statistical analysis
		Isolated	Eradicated (%)	Persisted (%)	Isolated	Eradicated (%)	Persisted (%)	
1.56	9	4	4 (100.0)	0	5	5 (100.0)	0	p=1.000
3.13	41	20	16 ( 80.0)	4 ( 20.0)	21	13 ( 61.9)	8 ( 38.1)	p=0.306
6.25	32	11	9 ( 81.8)	2 ( 18.2)	21	17 ( 81.0)	4 ( 19.0)	p=1.000
12.5	12	6	4 ( 66.7)	2 ( 33.3)	6	4 ( 66.7)	2 ( 33.3)	p=1.000
25	7	6	2 ( 33.3)	4 ( 66.7)	1	1 (100.0)	0	p=0.429
50	11	8	6 ( 75.0)	2 ( 25.0)	3	2 ( 66.7)	1 ( 33.3)	p=1.000
100	14	6	1 ( 16.7)	5 ( 83.3)	8	1 ( 12.5)	7 ( 87.5)	p=1.000
200	9	3	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)	6	2 ( 33.3)	4 ( 66.7)	p=1.000
400	21	6	1 ( 16.7)	5 ( 83.3)	15	4 ( 26.7)	11 ( 73.3)	p=1.000
800	6	6	0	6 (100.0)	0	0	0	
800<	109	66	27 ( 40.9)	39 ( 59.1)	43	7 ( 16.3)	36 ( 83.7)	p=0.011 *
Total	271	142	71 ( 50.0)	71 ( 50.0)	129	56 ( 43.4)	73 ( 56.6)	p=0.330

\* Significant difference

Table 19 Strains appearing after the treatment

—all cases—

Organism	CINX (%)	NA (%)	Total (%)
<i>S. epidermidis</i>	4 ( 13.8)	0	4 ( 5.8)
<i>S. faecalis</i>	4 ( 13.8)	7 ( 17.5)	11 ( 15.9)
Other GPC	4 ( 13.8)	2 ( 5.0)	6 ( 8.6)
<i>E. coli</i>	0	2 ( 5.0)	2 ( 2.9)
<i>C. freundii</i>	0	3 ( 7.5)	3 ( 4.3)
<i>K. pneumoniae</i>	0	1 ( 2.5)	1 ( 1.4)
<i>E. aerogenes</i>	1 ( 3.4)	2 ( 5.0)	3 ( 4.3)
<i>Proteus</i> sp.	0	6 ( 15.0)	6 ( 8.6)
<i>S. marcescens</i>	3 ( 10.3)	6 ( 15.0)	9 ( 13.0)
<i>P. aeruginosa</i>	4 ( 13.8)	6 ( 15.0)	10 ( 14.5)
Other <i>Pseudomonas</i>	5 ( 17.2)	1 ( 2.5)	6 ( 8.6)
Other GNB	3 ( 10.3)	4 ( 10.0)	7 ( 9.9)
<i>Fungi</i>	1 ( 3.4)	0	1 ( 1.4)
Total	29 (100.0)	40 (100.0)	69 (100.0)
Appearing cases / Total No. of cases	23/113 ( 20.4)	35/111 ( 31.5)	58/224 ( 25.9)

p=0.067

Table 20 Global judgement evaluated by the attending physicians

—all cases—

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+Good
CINX	13 (12%) 49 (44%)	36 (32%)	24 (22%)	38 (34%)	111	p=0.10	p=0.097
NA	22 (20%) 36 (32%)	14 (13%)	20 (18%)	54 (49%)	110		

p=0.144

Table 21 Evaluation of usefulness

—all cases—

Drug	Remarkably useful	Moderately useful	Slightly useful	Not useful	Harmful	Total	Statistical analysis		
							Rem.	Rem.+Mod.	Rem.+Mod.+Sli.
CINX	20 (18%) 45 (40%)	25 (22%)	25 (22%)	39 (35%)	4 ( 4%)	113	p=1.0	p=0.268	p=0.060
NA	20 (18%) 36 (32%)	16 (14%)	18 (16%)	52 (47%)	5 ( 5%)	111			
	54 (49%)								

p=0.135

## 1) 対象症例背景

性, 年齢, 外来・入院の別, 単独・混合感染の別, カテーテル留置の有無別, UTI 群別について背景要因の均一性を検定したが, Table 22 に示すように両群間に有意差は認められなかった。

投薬前菌種は Table 23 に示すように *Pseudomonas aeruginosa* を除いても両群間に有意差は認められなかった。MIC 値の分布をみた結果は Fig. 4 に示すとおりとなり  $10^8$  cells/ml 接種,  $10^6$  cells/ml 接種とも両群間に有意差は認められなかった。

## 2) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に準じた判定では CINX 群では著効 20%, 有効 29%, 無効 51%, 有効率 49% であり, NA 群では著効 20%, 有効 16%, 無効 64%, 有効率 36% であり, 有効率において CINX 群の方が NA 群に比べ優る傾向がみられた ( $P=0.094$ ) (Table 24)。

UTI 群別に検討したところ第 5 群 (混合感染・カテーテル留置例) の有効率で CINX 群の方が NA 群より高い傾向がみられた ( $P=0.095$ ) (Table 25)。単独・混合感染別の検討では両群間に有意差を認めなかった (Table 26) が, カテーテル留置の有無別ではカテーテル留置症例の CINX 群の有効率は 30% であり NA 群の有効率 7% に比べて有意に高かった (Table 27)。

## 3) 項目別効果

膿尿に対する効果を全般的 (Table 28), 単独・混合感染別 (Table 29), カテーテル留置の有無別 (Table 30) に検討したが両群間に有意差は認められなかった。

細菌尿に対する効果を検討したところ全般的 (Table 31) には両群間に有意差は認められなかったが, 単独・混合感染別 (Table 32) では単独感染の菌消失率は CINX 群 54%, NA 群 37% と CINX 群の方が高い傾向が認められた ( $P=0.093$ )。カテーテル留置の有無別

Table 22 Background characteristics  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Characteristics		No. of cases		Statistical analysis
		CINX	NA	
Sex	Male	51	58	p=0.440
	Female	35	31	
Age	17~19	0	2	p=0.205
	20~29	1	3	
	30~39	4	1	
	40~49	12	3	
	50~59	12	15	
	60~69	17	17	
	70~79	32	36	
80~94	8	12		
Status	Hospitalized	43	44	p=0.879
	Out patients	41	45	
	Unknown	2	0	
Infection	Single	56	60	p=0.752
	Mixed	30	29	
Catheter	Indwelt	27	28	p=1.0
	Not indwelt	59	61	
Type of infection	Type 1	13	16	p=0.956
	Type 2	6	8	
	Type 3	11	13	
	Type 4	26	23	
	Type 5	14	12	
	Type 6	16	17	
Total		86	89	

Table 23-1 Organism isolated before  
the treatment  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Organism	CINX	NA	Total
<i>Staphylococcus</i> sp.	9	7	16
<i>Streptococcus</i> sp.	18	18	36
<i>E. coli</i>	30	28	58
<i>Klebsiella</i> sp.	4	3	7
<i>Enterobacter</i> sp.	14	18	32
<i>Proteus</i> sp.	11	18	29
<i>S. marcescens</i>	17	20	37
<i>Pseudomonas</i> sp.	10	6	16
Other GNB	6	8	14
Total	119	126	245

Table 23-2 Pattern of organisms  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Pattern	CINX	NA	Total
GPC	9	5	14
GNB	47	55	102
GPC + GNB	13	10	23
GPC + <i>Fungi</i>	1	0	1
GNB + GNB	12	11	23
GPC + GPC + GNB	0	2	2
GPC + GNB + GNB	2	6	8
GNB + GNB + GNB	1	0	1
Total	86	89	175

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates before the treatment (excluded *P. aeruginosa* cases)

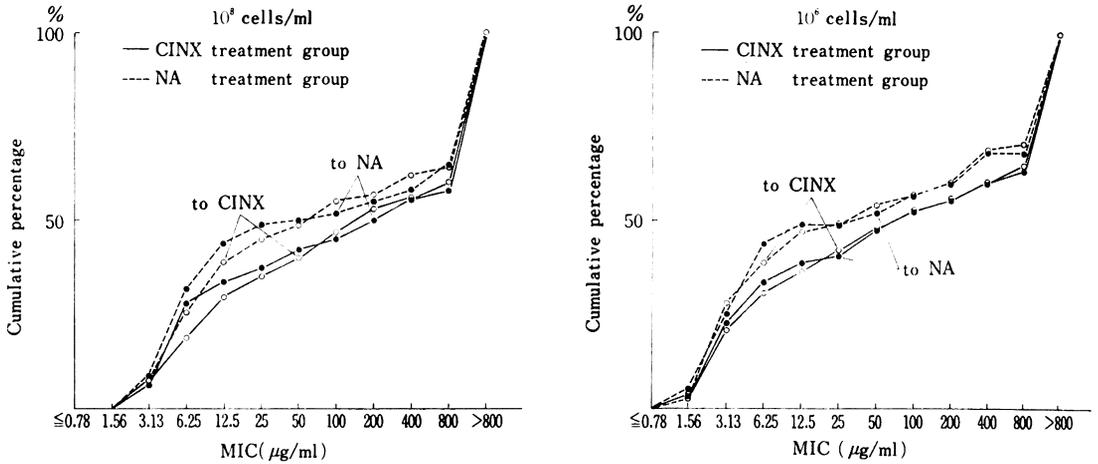


Table 24 Overall clinical efficacy evaluated by the committee —excluded *P. aeruginosa* cases—

Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
					Excellent	Excel.+Good
CINX	17 (20%)	25 (29%)	44 (51%)	86	p=1.0	p=0.094
	42 (49%)					
NA	18 (20%)	14 (16%)	57 (64%)	89		
	32 (36%)					

p=0.193

(Table 33) では両群間に有意差は認められなかった。

菌種別細菌学的効果の検討では、*Streptococcus* sp. および *Serratia marcescens* の消失率において CINX 群が NA 群より高い傾向が認められた (P=0.094, 0.052) (Table 34)。

MIC 別の検討においても、やはり 800 µg/ml 以上の細菌で CINX 群の菌消失率の方が NA 群のそれよりも有意に高かった (Table 35)。

投与後出現菌は CINX 群 25 株 19 例(22.1%)、NA 群は 29 株 27 例 (30.3%) であり、両群間に有意差は認められなかった (Table 36)。

4) 主治医による総合臨床効果

主治医による効果判定は CINX 群 85 例、NA 群 88 例について行なわれた。CINX 群は著効 15%、有効 35%、やや有効 22%、無効 27% であり、NA 群は著効 24%、有効 14%、やや有効 15%、無効 48% であり、有効率は CINX 群が NA 群に比べ優る傾向がみられ

た (P=0.093) (Table 37)。

5) 有用性の成績

非常に満足は CINX 群 22%、NA 群 21% と同程度であったが、満足、まずまず、まで加えると CINX 群 66%、NA 群 52% であり CINX 群が NA 群に比べ高い傾向がみられた (P=0.065) (Table 38)。

3. 副作用

副作用検討症例は CINX 群 145 例、NA 群 149 例であった (Table 39)。自覚的副作用についてみた結果は Table 40 に示すように CINX 群 145 例中 3 例 (2.1%)、NA 群 149 例中 9 例 (6.0%) に出現したが発現率に有意差は認められなかった。副作用の内訳は Table 41 に示すように CINX 群は 3 例とも胃腸障害であったが、NA 群では胃腸障害 6 例の他に中枢神経作用 2 例および羞明が 1 例認められた。投与中止例は CINX 群に 1 例、NA 群に 4 例であった。

臨床検査値については、投薬前後に検査しえた症例は

Table 25 Overall clinical efficacy classified by type of infection  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Type of infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Excellent	Excel.+Good
Type 1	CINX	1 ( 7.7) 5 (38.5)	4 (30.8)	8 ( 61.5)	13	p=1.000	p=0.192
	NA	1 ( 6.3) 2 (12.5)	1 ( 6.3)	14 ( 87.5)	16	Z= -1.496 p= 0.135	
Type 2	CINX	0 2 (33.3)	2 (33.3)	4 ( 66.7)	6	p=1.000	p=0.592
	NA	1 (12.5) 5 (62.5)	4 (50.0)	3 ( 37.5)	8	Z= 1.155 p= 0.248	
Type 3	CINX	2 (18.2) 6 (54.5)	4 (36.4)	5 ( 45.5)	11	p=0.649	p=1.000
	NA	4 (30.8) 7 (53.8)	3 (23.1)	6 ( 46.2)	13	Z= 0.280 p= 0.779	
Type 4	CINX	12 (46.2) 21 (80.8)	9 (34.6)	5 ( 19.2)	26	p=0.562	p=0.205
	NA	8 (34.8) 14 (60.9)	6 (26.1)	9 ( 39.1)	23	Z= -1.270 p= 0.204	
Type 5	CINX	1 ( 7.1) 3 (21.4)	2 (14.3)	11 ( 78.6)	14	p=1.000	p=0.225
	NA	0 0	0	12 (100.0)	12	Z= -1.669 p= 0.095	
Type 6	CINX	1 ( 6.3) 5 (31.3)	4 (25.0)	11 ( 68.8)	16	p=0.335	p=0.708
	NA	4 (23.5) 4 (23.5)	0	13 ( 76.5)	17	Z= -0.115 p= 0.908	

( ) : %

Table 26 Overall clinical efficacy classified by single or mixed infection  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Infection	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+Good
Single infection	CINX	15 (27%) 34 (61%)	19 (34%)	22 (39%)	56	p=0.675	p=0.141
	NA	14 (23%) 28 (47%)	14 (23%)	32 (53%)	60		
Mixed infection	CINX	2 ( 7%) 8 (27%)	6 (20%)	22 (73%)	30	p=0.424	p=0.333
	NA	4 (14%) 4 (14%)	0	25 (86%)	29		

RBC : CINX 群 123 例, NA 群 124 例 (Fig. 5),  
Hb : CINX 群 123 例, NA 群 124 例 (Fig. 6), Ht  
: CINX 群 121 例, NA 群 121 例 (Fig. 7), WBC  
: CINX 群 122 例, NA 群 123 (Fig. 8), S-GOT :

CINX 群 117 例, NA 群 121 例 (Fig. 9), S-GPT :  
CINX 群 116 例, NA 群 121 例 (Fig. 10), Al-p :  
CINX 群 110 例, NA 群 120 例 (Fig. 11), BUN : CINX  
群 123 例, NA 群 124 例 (Fig. 12), S-Creatinine :

Table 27 Overall clinical efficacy classified by indwelling catheter

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Catheter	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+Good
Indwelt	CINX	$\frac{2 (7\%)}{8 (30\%)}$	$\frac{6 (22\%)}{8 (30\%)}$	19 (70%)	27	p=0.611	p=0.040 *
	NA	$\frac{1 (4\%)}{2 (7\%)}$	$\frac{1 (4\%)}{2 (7\%)}$	26 (93%)	28		
Not indwelt	CINX	$\frac{15 (25\%)}{34 (58\%)}$	$\frac{19 (32\%)}{34 (58\%)}$	25 (42%)	59	p=0.838	p=0.367
	NA	$\frac{17 (28\%)}{30 (49\%)}$	$\frac{13 (21\%)}{30 (49\%)}$	31 (51%)	61		

\* Significant difference

Table 28 Efficacy on pyuria evaluated by the committee

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
					Cleared	Clear.+Decr.
CINX	$\frac{24 (28\%)}{40 (46\%)}$	$\frac{16 (19\%)}{40 (46\%)}$	46 (54%)	86	p=0.742	p=0.287
NA	$\frac{27 (30\%)}{34 (38\%)}$	$\frac{7 (8\%)}{34 (38\%)}$	55 (62%)	89		

p=0.530

Table 29 Efficacy on pyuria classified by single or mixed infection

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Infection	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Cleared	Clear.+Decr.
Single infection	CINX	$\frac{18 (32\%)}{28 (50\%)}$	$\frac{10 (18\%)}{28 (50\%)}$	28 (50%)	56	p=1.000	p=0.577
	NA	$\frac{20 (33\%)}{26 (43\%)}$	$\frac{6 (10\%)}{26 (43\%)}$	34 (57%)	60		
Mixed infection	CINX	$\frac{6 (20\%)}{12 (40\%)}$	$\frac{6 (20\%)}{12 (40\%)}$	18 (60%)	30	p=0.761	p=0.412
	NA	$\frac{7 (24\%)}{8 (28\%)}$	$\frac{1 (3\%)}{8 (28\%)}$	21 (72%)	29		

CINX 群 122 例, NA 群 123 例 (Fig. 13) であった。以上のうち投薬後異常値を示した症例は WBC の減少が CINX 群 1 例・NA 群 3 例に, S-GOT の上昇が CINX 群 1 例・NA 群 3 例に, S-GPT の上昇が CINX 群 1 例・NA 群 3 例に, Al-p の上昇が CINX 群 2 例・NA 群 3 例に, BUN の上昇が CINX 群 3 例・NA 群

3 例にそれぞれみられたが, このうち主治医により薬剤投与と関係ありとされたものは CINX 群では S-GPT が 19 単位が 87 単位と上昇した 1 例であり, NA 群でも S-GPT が 27 単位から 64 単位と上昇した 1 例の計 2 例であった (Table 42)。

Table 30 Efficacy on pyuria classified by indwelling catheter

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Catheter	Drug	Cleared	Decreased	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Cleared	Clear. + Decr.
Indwelt	CINX	5 (19%) 9 (33%)	4 (15%)	18 (67%)	27	p=0.101	p=0.227
	NA	1 (4%) 5 (18%)	4 (14%)	23 (82%)	28		
Not indwelt	CINX	19 (32%) 31 (53%)	12 (20%)	28 (48%)	59	p=0.263	p=0.715
	NA	26 (43%) 29 (48%)	3 (5%)	32 (53%)	61		

Table 31 Efficacy on bacteriuria evaluated by the committee

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Drug	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
						Eliminated	Elim. + Decr.
CINX	33 (38%) 36 (42%)	3 (4%)	13 (15%)	37 (43%)	86	p=0.206	p=0.279
NA	26 (29%) 30 (34%)	4 (5%)	9 (10%)	50 (56%)	89		

p=0.105

Table 32 Efficacy on bacteriuria evaluated by single or mixed infection

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Infection	Drug	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							Eliminated	Elim. + Decr.
Single infection	CINX	30 (54%) 32 (57%)	2 (4%)	7 (13%)	17 (30%)	56	p=0.093	p=0.193
	NA	22 (37%) 26 (43%)	4 (7%)	6 (10%)	28 (47%)	60		
Mixed infection	CINX	3 (10%) 4 (13%)	1 (3%)	6 (20%)	20 (67%)	30	p=0.706	p=1.000
	NA	4 (14%) 4 (14%)	0	3 (10%)	22 (76%)	29		

## 考 按

CINX はその類縁抗菌薬に比べて尿中排泄率が高いのが特徴<sup>7)</sup>であり、これは尿路感染治療上、有利なことと考えられる。尿路感染症の中で、臨床医がもっとも治療に困惑しているのは、尿路に何らかの基礎疾患を有す

る複雑性尿路感染症であり、とくに経口抗菌薬の選択には悩むことが多い。本剤はその特徴を考えると複雑性尿路感染症にも、ある程度の効果を認めるのではないかと推測された。類縁抗菌薬の中で広く用いられている NA を対照薬剤として二重盲検法を用い、CINX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果と安全性を検討したのは上

Table 33 Efficacy on bacteriuria classified by indwelling catheter  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Catheter	Drug	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Total	Statistical analysis	
							Eliminated	Elim.+Decr.
Indwelt	CINX	5 (19%) 5 (19%)	0	7 (26%)	15 (56%)	27	p=0.101	p=0.101
	NA	1 (4%) 1 (4%)	0	7 (25%)	20 (71%)	28		
Not indwelt	CINX	28 (48%) 31 (53%)	3 (5%)	6 (10%)	22 (37%)	59	p=0.582	p=0.715
	NA	25 (41%) 29 (48%)	4 (7%)	2 (3%)	30 (49%)	61		

Table 34 Bacteriologic response  
—excluded *P. aeruginosa* cases—

Organism	CINX			NA			Statistical analysis
	Isolated	Eradicated (%)	Persisted	Isolated	Eradicated (%)	Persisted	
<i>Staphylococcus</i> sp.	9	5 (55.6)	4	7	5 (71.4)	2	p=0.633
<i>Streptococcus</i> sp.	18	12 (66.7)	6	18	6 (33.3)	12	p=0.094
<i>E. coli</i>	30	20 (66.7)	10	28	18 (64.3)	10	p=1.000
<i>Klebsiella</i> sp.	4	3 (75.0)	1	3	0	3	p=0.143
<i>Enterobacter</i> sp.	14	8 (57.1)	6	18	14 (77.8)	4	p=0.267
<i>Proteus</i> sp.	11	6 (54.5)	5	18	11 (61.1)	7	p=1.0
<i>S. marcescens</i>	17	7 (41.2)	10	20	2 (10.0)	18	p=0.052
Other <i>Pseudomonas</i>	10	3 (30.0)	7	6	2 (33.3)	4	p=1.0
Other GNB	6	4 (66.7)	2	8	5 (62.5)	3	p=1.0
Total	119	68 (57.1)	51	126	63 (50.0)	63	p=0.306

記のような理由からである。しかし基礎的研究<sup>4-6)</sup>によると CINX は *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力が弱いことが判明しており、これは NA も同じである。このことから今回は *Pseudomonas aeruginosa* を含んだ全症例の検討と *Pseudomonas aeruginosa* を除いた症例の検討を行なってみた。これは明らかに *Pseudomonas aeruginosa* 感染と判明している症例には CINX, NA とともに投薬されないであろうと考えられたからである。なお症例の背景要因は *Pseudomonas aeruginosa* を含む、含まないにかかわらず両群間に有意差のないことが確認され、両群の効果や安全性の評価に支障のないことが確かめられた。

総合臨床効果の有効率を検討すると *Pseudomonas aeruginosa* を含めた全症例では CINX 群 38%, NA 群 30%, *Pseudomonas aeruginosa* を除いた症例では

CINX 群 49%, NA 群 36% と *Pseudomonas aeruginosa* を除いた方が両群ともに有効率が高くなっていた。*Pseudomonas aeruginosa* を含めた全症例では認められなかった CINX 群と NA 群の有効率の傾向差が、*Pseudomonas aeruginosa* を除いた症例では認められた。これらは CINX 群の方が *Streptococcus* sp. および *Serratia marcescens* に有効な症例が多かったこと、MIC 800 µg/ml 以上と高い症例にも有効なものが多かったこと、などが大いに関係していると思われる。

単独・混合感染別に臨床効果を検討すると、*Pseudomonas aeruginosa* を含む、含まないにかかわらず両群間に有効率の有意差は認められなかった。複雑性尿路感染症では混合感染も少なくないが、その有効率は *Pseudomonas aeruginosa* を含む、含まないにかかわ

Table 35 Bacteriologic response classified by MIC

—excluded *P. aeruginosa* cases : 10<sup>8</sup> cells/ml—

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Total	CINX			NA			Statistical analysis
		Isolated	Eradicated	Persisted	Isolated	Eradicated	Persisted	
3.13	16	8	8 (100.0)	0	8	8 (100.0)	0	p=1.000
6.25	36	12	9 ( 75.0)	3 ( 25.0)	24	15 ( 62.5)	9 ( 37.5)	p=0.709
12.5	23	11	9 ( 81.8)	2 ( 18.2)	12	10 ( 83.3)	2 ( 16.7)	p=1.000
25	11	6	4 ( 66.7)	2 ( 33.3)	5	4 ( 80.0)	1 ( 20.0)	p=1.000
50	6	5	2 ( 40.0)	3 ( 60.0)	1	0	1 (100.0)	p=1.000
100	9	7	5 ( 71.4)	2 ( 28.6)	2	1 ( 50.0)	1 ( 50.0)	p=1.000
200	9	6	2 ( 33.3)	4 ( 66.7)	3	2 ( 66.7)	1 ( 33.3)	p=0.524
400	6	3	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)	3	0	3 (100.0)	p=1.000
800	11	4	0	4 (100.0)	7	2 ( 28.6)	5 ( 71.4)	p=0.491
800<	77	42	20 ( 47.6)	22 ( 52.4)	35	8 ( 22.9)	27 ( 77.1)	p=0.033 *
Total	204	104	60 ( 57.7)	44 ( 42.3)	100	50 ( 50.0)	50 ( 50.0)	p=0.326

—excluded *P. aeruginosa* cases : 10<sup>8</sup> cells/ml—

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Total	CINX			NA			Statistical analysis
		Isolated	Eradicated	Persisted	Isolated	Eradicated	Persisted	
1.56	9	4	4 (100.0)	0	5	5 (100.0)	0	p=1.000
3.13	38	18	14 ( 77.8)	4 ( 22.2)	20	12 ( 60.0)	8 ( 40.0)	p=0.307
6.25	29	10	9 ( 90.0)	1 ( 10.0)	19	16 ( 84.2)	3 ( 15.8)	p=1.000
12.5	11	6	4 ( 66.7)	2 ( 33.3)	5	4 ( 80.0)	1 ( 20.0)	p=1.000
25	6	6	2 ( 33.3)	4 ( 66.7)	0	0	0	
50	9	6	5 ( 83.3)	1 ( 16.7)	3	2 ( 66.7)	1 ( 33.3)	p=1.000
100	10	5	1 ( 20.0)	4 ( 80.0)	5	1 ( 20.0)	4 ( 80.0)	p=1.000
200	6	3	1 ( 33.3)	2 ( 66.7)	3	2 ( 66.7)	1 ( 33.3)	p=1.000
400	13	5	1 ( 20.0)	4 ( 80.0)	8	2 ( 25.0)	6 ( 75.0)	p=1.000
800	4	4	0	4 (100.0)	0	0	0	
800<	69	37	19 ( 51.4)	18 ( 48.6)	32	6 ( 18.8)	26 ( 81.3)	p=0.006 *
Total	204	104	60 ( 57.7)	44 ( 42.3)	100	50 ( 50.0)	50 ( 50.0)	p=0.326

\* Significant difference

らず、単独感染に比べると、両群共に低率であった。このような症例が難治性であることを再確認した次第である。

複雑性尿路感染症の発症、存続にカテーテル留置が関与していることは多い。今回もカテーテル留置例は非留置例よりも有効率は低くなっていた。*Pseudomonas aeruginosa* を除いた症例の解析では留置例で CINX 群の方が有意に高い著効・有効率を示していたが、このことが総合臨床効果の有効率で CINX 群が NA 群に比し高い傾向が認められた一つの因子と考えられる。

膿尿に対する効果は *Pseudomonas aeruginosa* を含む、含まないにかかわらず総合的にも、細菌の単独・混

合感染別にも、カテーテル留置の有無別にも両群間に有意差は認められなかった。複雑性尿路感染症の治療過程を考えると膿尿に関する両群の比較は、5日間の経過観察では困難ではないかと思われた。

細菌学的効果は *Pseudomonas aeruginosa* を含む、含まないにかかわらず、総合的、カテーテルの有無別では両群間に有意差は認められなかったが、単独・混合感染別では単独感染での菌消失率が *Pseudomonas aeruginosa* を含めた全症例では CINX 群 46%、NA 群 31%、*Pseudomonas aeruginosa* を除いた症例では CINX 群 54%、NA 群 37% であり、共に CINX 群の消失率が NA 群に比し高い傾向が認められた。これは前記し

Table 36 Strains appearing after the treatment

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Organism	CINX (%)	NA (%)	Total (%)
<i>S. faecalis</i>	3 ( 12.0)	2 ( 6.9)	5 ( 9.3)
<i>S. epidermidis</i>	4 ( 16.0)	0	4 ( 7.4)
Other GPC	4 ( 16.0)	2 ( 6.9)	6 ( 11.2)
<i>E. coli</i>	0	2 ( 6.9)	2 ( 3.7)
<i>C. freundii</i>	0	2 ( 6.9)	2 ( 3.7)
<i>K. pneumoniae</i>	0	1 ( 3.4)	1 ( 1.9)
<i>E. aerogenes</i>	1 ( 4.0)	2 ( 6.9)	3 ( 5.6)
<i>Proteus</i> sp.	0	4 ( 13.8)	4 ( 7.5)
<i>S. marcescens</i>	1 ( 4.0)	4 ( 13.8)	5 ( 9.3)
<i>P. aeruginosa</i>	4 ( 16.0)	6 ( 20.7)	10 ( 18.5)
Other <i>Pseudomonas</i>	4 ( 16.0)	1 ( 3.4)	5 ( 9.3)
Other GNB	3 ( 12.0)	3 ( 10.2)	6 ( 11.3)
<i>Fungi</i>	1 ( 4.0)	0	1 ( 1.9)
Total	25 (100.0)	29 (100.0)	54 (100.0)
Appearing cases / Total No. of cases	19/86 ( 22.1)	27/89 ( 30.3)	46/175 ( 26.3)

p=0.233

Table 37 Global judgement evaluated by the attending physicians

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Statistical analysis	
						Excellent	Excel.+Good
CINX	13 (15%) 43 (51%)	30 (35%)	19 (22%)	23 (27%)	85	p=0.183	p=0.093
NA	21 (24%) 33 (38%)	12 (14%)	13 (15%)	42 (48%)	88		

p=0.112

Table 38 Evaluation of usefulness

—excluded *P. aeruginosa* cases—

Drug	Remarkably useful	Moderately useful	Slightly useful	Not useful	Harmful	Total	Statistical analysis		
							Rem.	Rem.+Mod.	Rem.+Mod.+Sli.
CINX	19 (22%) 39 (45%) 57 (66%)	20 (23%)	18 (21%)	25 (29%)	4 ( 5%)	86	p=1.0	p=0.221	p=0.065
NA	19 (21%) 32 (36%) 46 (52%)	13 (15%)	14 (16%)	38 (43%)	5 ( 6%)	89			

p=0.151

Table 39 Number of cases evaluated for adverse effect

	CINX	NA	Total	Statistical analysis
Enrolled	149	151	300	p=0.446
Not followed	4	2	6	
Evaluated	145	149	294	

Table 40 Frequencies of adverse effect

Drug	Evaluated cases	Appeared cases	Rate of appearance	Statistical analysis
CINX	145	3	2.1%	p=0.138
NA	149	9	6.0%	

Table 41 Clinical symptoms observed as adverse effects

Drug	Age	Sex	Symptoms	Therapy	
CINX	1	58	F	Nausea	Qualified
	2	71	F	Abdominal discomfort	Qualified
	3	57	M	Nausea, vomiting	Discontinued
NA	1	51	F	Nausea	Qualified
	2	75	M	Nausea, vomiting	Qualified
	3	45	F	Chill, nausea, vomiting	Discontinued
	4	78	M	Abdominal discomfort	Qualified
	5	83	M	Dizziness	Qualified
	6	68	F	Nausea	Qualified
	7	79	M	General fatigue, dizziness	Discontinued
	8	56	F	Photophobia, anorexia	Discontinued
	9	61	M	Anorexia	Discontinued

たように *Serratia marcescens* の消失率が CINX 群の方が高かったこと、800 µg/ml 以上の MIC の症例で、やはり CINX 群の方が消失率が高かったことが関係しているためと考えられる。基礎的研究<sup>4-6)</sup>によれば *Streptococcus* sp., *Serratia marcescens* に対する抗菌力は、必ずしも CINX がすぐれているとは言えないので、その理由は判然としなないが尿中排泄率に関与したためとも思われる。

投薬後出現菌は *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* が両群共に

Fig. 5 Laboratory findings before and after the treatment on RBC

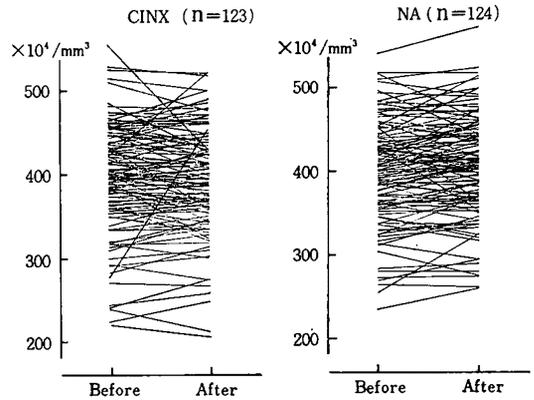


Fig. 6 Laboratory findings before and after the treatment on hemoglobin

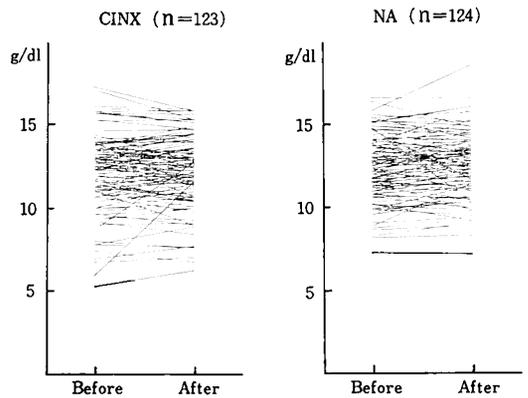


Fig. 7 Laboratory findings before and after the treatment on hematocrit

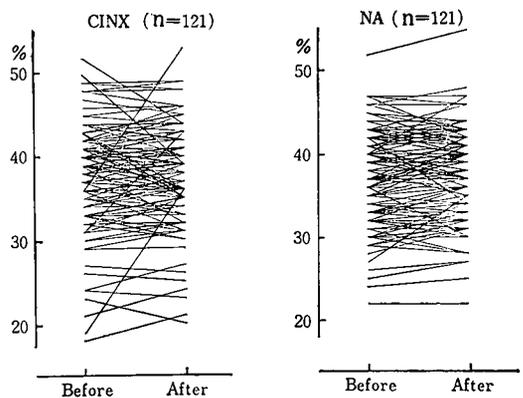


Fig. 8 Laboratory findings before and after the treatment on WBC

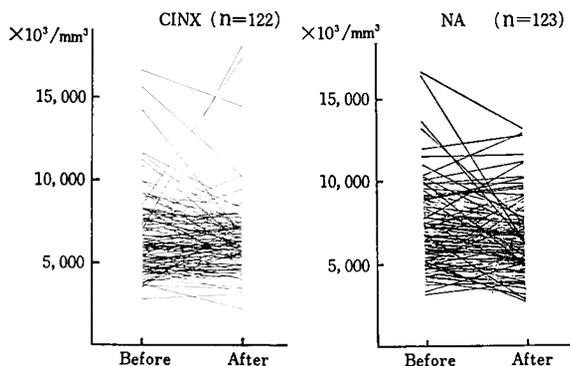


Fig. 9 Laboratory findings before and after the treatment on S-GOT

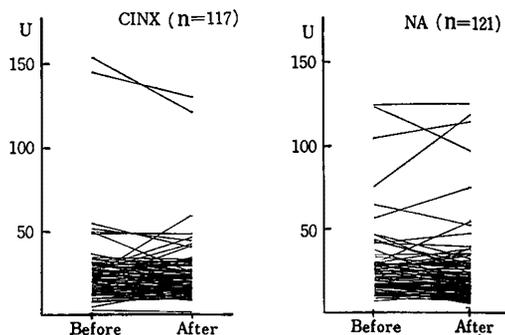


Fig. 10 Laboratory findings before and after the treatment on S-GPT

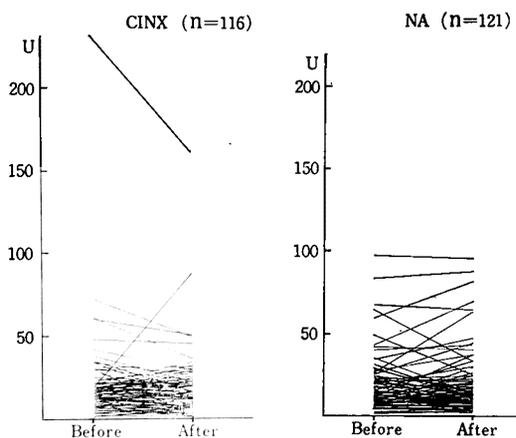


Fig. 11 Laboratory findings before and after the treatment on alkaline phosphatase

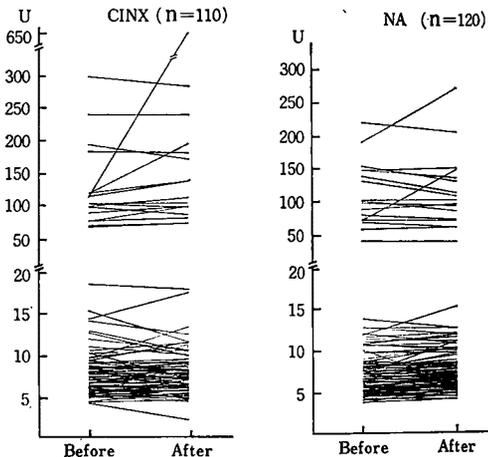


Fig. 12 Laboratory findings before and after the treatment on BUN

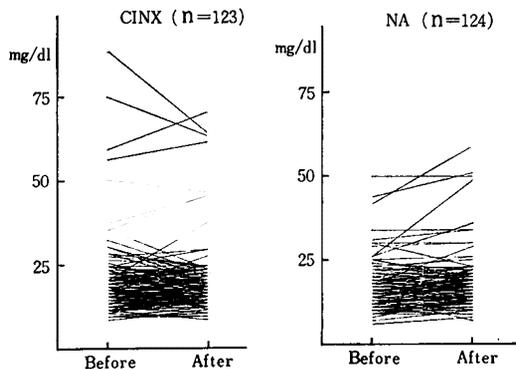


Fig. 13 Laboratory findings before and after the treatment on S-Creatinine

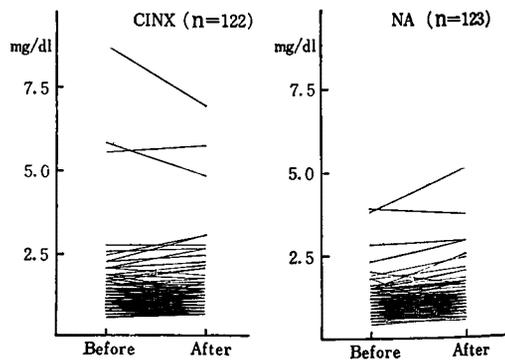


Table 42 Laboratory test result considered adverse effects due to the drug

Drug	Age	Sex	Item
CINX	56	F	S-GPT 19→87
NA	70	M	S-GPT 27→64

多かったのは抗菌力から考えて容易に理解できる。このことは投薬症例の選択，投薬薬剤の変更などの際に留意しておくべきであろう。

以上はすべて UTI 薬効評価基準（第二版）に準じて効果判定委員会が判定した成績での検討である。主治医による臨床効果判定では *Pseudomonas aeruginosa* を含む，含まないを問わず，CINX 群の方の著効・有効率が高い傾向を示したが，*Pseudomonas aeruginosa* を含む全症例では NA 群の方が著効率は CINX 群より高い傾向にあった。有用性も非常に満足，満足，まずまず，まですを加えると CINX 群の方に高い傾向が認められ，治療担当医の主観的判断でも CINX 群の方がすぐれた傾向を示していた。

自覚的副作用は CINX 群に 3 例（2.1%），NA 群に 9 例（6.0%）認められ，投薬中止例は CINX 群 1 例，NA 群 4 例であったが，発現率には有意差は認められなかった。副作用の内容はほとんどが胃腸系の障害であったが NA 投与群にはめまいが 2 例，羞明 1 例が認められた。臨床検査値が異常を示したものは両群ともに若干認められたが，主治医が投与薬剤と関係ありとしたものは CINX 群，NA 群ともに 1 例ずつでありいずれも S-GPT の上昇であった。

以上の結果より，CINX は複雑性尿路感染症に対して，経口用薬としてはかなり有用性を有する抗菌薬であること，CINX 800 mg/日，NA 3,000 mg/日 5 日間投与では CINX の方が NA よりもやすぐれた効果を示すことが認められたが，感染菌を確実に把握して投薬する必要があることも判明した。

なお本研究に使用した CINX は塩野義製薬（株）から，NA は第一製薬（株）から提供をうけたものであることを付記する。

## 謝 辞

本研究の実施にあたりコントローラーをお引き受けいただいた愛媛大学薬理学教室・小川暢也 教授，東邦大学微生物学教室・桑原章吾教授，また使用薬品の製剤試験をお願いした星薬科大学薬剤学教室・永井恒司教授，および菌株の同定，MIC 集中測定をお願いした佐賀医科大学微生物学教室・永山在明 教授に深く感謝いたします。

## 本研究に参加した関連病院および医師名

- 九州大学医学部（泌尿器科）百瀬俊郎・熊沢浄一・中牟田誠一・水之江義充
- 浜の町病院（泌尿器科）江本侃一・相戸賢二
- 国立福岡中央病院（泌尿器科）平田耕造・森田一喜明
- 三信会原病院（泌尿器科）原 三信・原 孝彦・山口秋人・角田和之
- 中山医院 中山 宏
- 広島赤十字病院（泌尿器科）平田 弘・大楠雅夫・宮崎徳義
- 県立宮崎病院（泌尿器科）吉峰一博・小領信一郎
- 王丸クリニック 王丸鴻一
- 新日鉄八幡病院（泌尿器科）永芳弘之
- 北九州市立小倉病院（泌尿器科）稗田 定
- 新小倉病院（泌尿器科）横山謙二
- 九州厚生年金病院（泌尿器科）尾本徹男・井口厚司・八木拓郎・中洲 肇
- 清原医院 清原宏彦
- 国立別府病院（泌尿器科）神崎仁徳・蓑田国広
- 福岡大学医学部（泌尿器科）坂本公孝・大島一寛・真崎善二郎・藤沢保仁・大森章男
- 久留米大学医学部（泌尿器科）江藤耕作・境 優一
- 社会保険久留米第一病院（泌尿器科）河田栄人
- 国立小倉病院（泌尿器科）松浦省三
- 大牟田市立病院（泌尿器科）時任高洋
- 長崎大学医学部（泌尿器科）近藤 厚・斎藤 泰・岩崎昌太郎・原 種利・桜木 勉
- 市立長崎市民病院（泌尿器科）天本太平・居原 健
- 日本赤十字社長崎原爆病院（泌尿器科）納富 寿・由良守司
- 十善会病院（泌尿器科）林 幹男
- 国立長崎中央病院（泌尿器科）田崎 享・垣本 滋
- 健康保険諫早総合病院（泌尿器科）中野信吾
- 佐世保市立総合病院（泌尿器科）徳永 毅・草場泰之
- 国立嬉野病院（泌尿器科）松尾栄之進
- 国立佐賀病院（泌尿器科）計屋敏信
- 熊本大学医学部（泌尿器科）池上奎一・野村芳雄・酒本貞昭・浜田泰之
- 市立熊本市市民病院（泌尿器科）西 正夫
- 国立熊本病院（泌尿器科）鎗水史郎
- 熊本通信病院（泌尿器科）広重紘二
- 宮崎医科大学（泌尿器科）石沢靖之・妹尾康平・長田幸夫・永友和之・新川 徹・北田真一郎・斎藤 康
- 鹿児島大学医学部（泌尿器科）岡元健一郎・大井好忠・川島尚志
- 鹿児島市立病院（泌尿器科）阿世知節夫・新村研二・坂本日期
- 佐賀県立病院好生館（泌尿器科）陣内謙一
- 鹿児島県立大島病院（泌尿器科）小島道夫
- 琉球大学保健学部（泌尿器科）大沢 炯・長倉和彦

## 文 献

- 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

- 2) 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
- 3) ウィントマイロン製品添付文書 第一製薬(株)
- 4) 五島瑛智子, 吉田 勇, 小川正俊, 辻 明良, 桑原章吾：新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用と細菌学的評価。 *Chemotherapy* 28(S-4) : 1~13, 1980
- 5) 西野武志, 後藤直正, 西田隆晴, 原口千恵, 谷野輝雄：新しい合成化学療法剤 Cinoxacin に関する細菌学的評価。 *Chemotherapy* 28(S-4) : 14~36, 1980
- 6) 俵 勝也, 吉田 正, 竹間盛夫, 元川清司：Cinoxacin の *in vitro* 抗菌作用。 *Chemotherapy* 28(S-4) : 46~65, 1980
- 7) 神木照雄, 山田秀雄：Cinoxacin の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 28(S-4) : 104~123, 1980

# CLINICAL EVALUATION OF CINOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

- A COMPARATIVE STUDY WITH NALIDIXIC ACID BY  
A RANDOMIZED DOUBLE BLIND METHOD -

SHUNRO MOMOSE and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KIMITAKA SAKAMOTO and KAZUHIRO OSHIMA

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

KOSAKU ETO and YUICHI SAKAI

Department of Urology, School of Medicine, Kurume University

ATSUSHI KONDO and HISASHI SAITO

Department of Urology, School of Medicine, Nagasaki University

KEIICHI IKEGAMI and YOSHIO NOMURA

Department of Urology, Medical School, Kumamoto University

NOBUYUKI ISHISAWA and KOHEI SENO

Department of Urology, Miyazaki Medical College

KENICHIRO OKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

AKIRA OHSAWA

Department of Urology, Faculty of Health Science,

Ryukyuu University

The clinical efficacy, usefulness and safety of cinoxacin (CINX) in complicated urinary tract infections were evaluated by double blind comparison with nalidixic acid (NA). CINX and NA were administered 400 mg b. i. d. and 1,000 mg t. i. d. for 5 days respectively.

The results were summarized as follows ;

1. As to the overall clinical efficacy the rates of excellent, moderate and poor were 15%, 23% and 62% with CINX in 113 patients and 17%, 13% and 70% with NA in 111 patients, respectively without significant difference between the two groups.
2. On evaluation of efficacy on bacteriuria, CINX showed significantly higher clearance rate than NA against *S. marcescens* and bacteria having MIC of over 800 µg/ml.
3. In the global judgement made by the attending physicians, CINX showed better tendency in the efficacy and usefulness than that of NA.
4. Because both CINX and NA showed no antibacterial activity against *P. aeruginosa*, the same evaluations were made in the cases excluded *P. aeruginosa*. CINX showed significantly higher efficacy rate than NA on overall clinical efficacy in catheter indwelt patients.
5. Incidence of adverse reaction was 2.1% and 6.0% in CINX and NA respectively. Deterioration on clinical findings was observed in one case in each group.

From the above results, CINX would be a useful oral drug in the treatment of complicated urinary tract infections.