

CINOXACIN の急性単純性膀胱炎に対する臨床評価

—Pipemidic acid を対照に用いた二重盲検比較試験—

西村 洋司・新島 端夫・富永 登志

東京大学医学部泌尿器科

国沢 義隆

三井記念病院泌尿器科

宮下 厚・塚田 修

三楽病院泌尿器科

石井 泰憲

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

松村 敏之

関東労災病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

弓削 順二

都職青山病院泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

島野 栄一郎

青梅市立総合病院泌尿器科

浅野 美智雄

都立豊島病院泌尿器科

コントローラー

田中 恒男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

細菌学的検討

五島 瑳智子

東邦大学微生物学教室

(昭和 56 年 3 月 13 日受付)

米国 Eli Lilly 社で新しく開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin (CINX) の女子急性単純性膀胱炎に対する有効性, 安全性および有用性について Pipemidic acid (PPA) を対照薬とした二重盲検試験を実施し, 比較検討した。

CINX の 1 日投薬量は 400 mg 2 分割とし, 対照薬の PPA は 1 日常用量の 750 mg 3 分割投薬とした。また投薬期間は, 両剤とも 3 日間連続とした。

総症例 254 例中除外, 脱落 42 例を除く 212 例が総合臨床効果判定可能症例で, CINX 群 110 例, PPA 群 102 例であった。背景因子について両薬剤群間に特異な相違は検出されず, 両薬剤群の比較

可能性を打消す差は認められなかった。

UTI 薬効評価基準 (第2版) に準じて判定した総合臨床効果は、CINX 群の場合 110 例中著効 91 例、有効 18 例、無効 1 例、すなわち著効率 82.7%、有効率 99.1% であり、PPA 群の場合 102 例中著効 78 例、有効 23 例、無効 1 例すなわち著効率 76.5%、有効率 99.0% であった。著効率、有効率ともに薬剤群間に有意水準 5% で差は認められず、両薬剤群ともに高い有効性を示した。また排尿痛、膿尿および細菌尿に対する効果についても両薬剤群間に有意水準 5% で差は認められなかった。

副作用は CINX 群 (127 例) に軽度のもの 4 例が認められ、発現頻度は 3.1% であり、PPA 群 (122 例) には見られなかったが群間に差はなかった。

以上のことより、CINX は 1 日 400 mg 2 分割投薬で PPA 750 mg 3 分割投薬と同等の有効性、安全性ならびに有用性が示唆され、急性単純性膀胱炎の治療において有用であると考ええる。

Cinoxacin (以下、CINX と略す) は米国 Eli Lilly 社で新しく開発されたキノロンカルボン酸系経口抗菌剤で Fig. 1 に示す構造を有している。本薬の基礎ならびに臨床成績は第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムで報告され、類縁抗菌薬に比べて、活性物質の尿中排泄率が高いことが明らかにされ、臨床においては、主に 1 日 2 回投薬で各種泌尿器科領域感染症に優れた効果が認められた¹⁾。

今回、われわれは、後述の実施条件下における CINX の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性、有用性について Pipemidic acid (以下 PPA と略す) を対照薬として二重盲検法による比較、検討を行なった。なお PPA を対照薬として選んだ理由は化学構造式および抗菌スペクトラムが CINX に近似しており、また現在本症の治療に広く用いられ、その治療効果と安全性に高い評価が与えられているためである。

I. 対象および検討方法

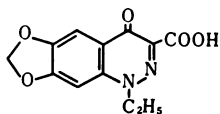
1. 患者条件

対象は女性の急性単純性膀胱炎で外来受診した患者で、次の条件を満たすものとした。

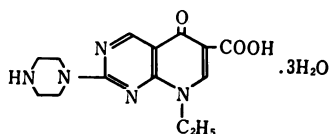
- 1) 年齢は 16 歳以上、70 歳未満

Fig. 1 Chemical structure

(1) Cinoxacin



(2) Pipemidic acid



- 2) 投薬開始前に自覚症状として排尿痛を有するもの
- 3) 投薬開始前の膿尿が ≥ 10 cells/hpt
- 4) 投薬開始前の尿中細菌数が $\geq 10^4$ cells/ml
- 5) 発症よりの経過が 2 週間以内のもの

なお、①妊婦および授乳中の婦人、② PPA およびその類似薬にアレルギーの既往のある症例、③重篤な腎または肝障害のある患者、④検討薬投薬前の治療で CINX または PPA が使用された症例に対しては原則として投薬を避けることにした。

検討期間は 1979 年 12 月から 1980 年 6 月までの 7 か月間であった。

2. 除外・脱落規定

次に掲げる規定に該当する症例は、除外あるいは脱落として臨床効果の判定は行なわないことにした。

- 1) 対象疾患および患者条件に違反した症例
- 2) 所定の検査が所定の時期に行なわれなかった症例
- 3) 規定通り投薬されなかった症例
- 4) 副作用のため投薬が中止された症例
- 5) 途中で Key code を開封した症例
- 6) 薬効判定に影響があると思われる薬剤が併用された症例
- 7) その他、効果判定委員会が除外又は脱落と認めた症例

これらの判定は、すべて検討終了後の Key code 開封前に効果判定委員会において行なわれた。効果判定委員会は、代表研究者 (新島端夫) および 4 名の協同研究者 (西村洋司、斉藤 功、富永登志、弓削順二) で構成され、コントローラー (田中恒男) および細菌学的検討担当者 (五島瑳智子) の立合いの上で判定を行なった。

3. 検討薬剤

CINX 200 mg を含有するカプセルとプラセボカプセル、PPA 250 mg を含有する錠剤とプラセボ錠をそれぞれ外観上識別不能とし、Fig. 2 のように 2 カプセルを 1 シート、3 錠を 1 シートとしたものを 3 シートずつ箱

Fig. 2 Dosage schedule

Group	Morning	Noon	Night
CINX	 		 
PPA	 	 	 

: CINX 200 mg capsule
: Placebo capsule
: PPA 250 mg tablet
: Placebo tablet

づめにして1症例分とした。

薬剤の含量などの製剤試験は、割付け時にコントローラーが無作為に抜き取った両薬について、星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）において行ない、Table 1 に示したように規格に合致していることが確認された。

4. 投薬方法

投薬方法は、カプセルを朝・夜の1日2回、錠剤を朝・昼・夜の1日3回3日間連続投薬とした。ただし対象が外来患者のため、投薬開始日の投薬時間に限りカプセルは昼・夜とし、錠剤は昼・夕・夜とした。

1日投薬量の設定については、CINX では、これまで得られた抗菌力、体内動態および国内臨床成績から、急性単純性膀胱炎に対しては400 mg 2分割投薬が適当と判断した。一方対照薬 PPA は添付文書中の用法・用量を参考にし、750 mg 3分割投薬とした。また、投薬期間を3日と定めたのは、UTI 薬効評価基準（第2版）²⁾にのっとりたことと、両剤の本症に対する有効性の比較には、十分な投薬期間と考えたからである。

5. 薬剤の割付け

コントローラーには東京大学医学部保健学科保健管理学教室田中恒男があたり、両薬剤の識別不能性、無作為割付け、割付け表の保管、割付け表の開封および開封後のデータの取扱い、統計処理の公平性の保持などをはかった。

検討薬剤は6症例を1組とし、各組ごとに CINX 群と PPA 群が各3例ずつになるように無作為に割付けら

れた。各施設では検討薬剤を割付けられた番号に従って患者の来院順に投薬した。

6. 観察および検査項目

UTI 薬効評価基準（第2版）²⁾に準じて、投与開始日と3日目に、下記のとおり観察および検査を行なった。

1) 排尿痛：(卅)(卅)(+)(-)の4段階に評価した。

2) 膿尿：鏡検（400倍）にて白血球数を計測し(卅)(卅)(+)(+)(±)(-)の5段階に評価した。

3) 細菌学的検査：尿中細菌数、菌種の同定と両薬剤に対する MIC 値の測定を行なった。各施設においては、定量培養による菌数測定と菌種の同定を行ない、菌種の再同定と MIC 値の測定は東邦大学微生物学教室（五島盛智子教授）において日本化学療法学会標準法に従って、一括して行なった。

なお同定結果は、東邦大学微生物学教室の成績を採用することを原則とした。

7. 臨床効果の判定

総合臨床効果、排尿痛に対する効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および細菌学的効果の判定を UTI 薬効評価基準（第2版）に従って行なった。この他、治療担当医の独自の判断による臨床効果の判定を著効、有効、やや有効、無効の4段階で行なった。

8. 副作用の検討

自覚的副作用は毎日観察し、副作用が発現した場合には、その種類・程度・発現日・持続性・処置および経過などを記録した。

9. 有用性の判定

左端に非常に満足、右端に非常に不満を記入した全長100 mm のスケール上に、治療担当医が有効性、副作用などを総合的に判断し、記入した×印までの長さ (mm) を右端より計測し判定した。

10. Key code の開封

研究参加者全員立ち合いのもとで、除外、脱落、臨床効果および副作用の判定に異義のないことを確認した後、Key code が開封された。なお、検討期間中に、Key code が開封された症例は1例もなかった。

11. 解析

データの解析は主としてノンパラメトリック法を用い、具体的には χ^2 検定法、あるいは FISCHER の直接確

Table 1 Pharmaceutical studies on CINX capsule and PPA tablet used in the comparative trial

Drug	Assay(%)	Disintegration time
CINX	102.4	4 min 57 sec
PPA	101.3	7 min 25 sec

Table 2 Number of cases subjected to analysis

All cases			Evaluation of clinical efficacy and usefulness Evaluation of side effect	<table><tr><th>Drug Item \</th><th>CINX</th><th>PPA</th><th>Total</th><th>Statistical test</th></tr><tr><td>Evaluation</td><td>110</td><td>102</td><td>212</td><td rowspan="3">N.S. $\chi^2 = 2.481$ df = 2 P = 0.289</td></tr><tr><td>Exclusion</td><td>17</td><td>24</td><td>41</td></tr><tr><td>Drop out</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr></table>	Drug Item \	CINX	PPA	Total	Statistical test	Evaluation	110	102	212	N.S. $\chi^2 = 2.481$ df = 2 P = 0.289	Exclusion	17	24	41	Drop out	1	0	1
				Drug Item \	CINX	PPA	Total	Statistical test														
Evaluation	110	102		212	N.S. $\chi^2 = 2.481$ df = 2 P = 0.289																	
Exclusion	17	24		41																		
Drop out	1	0	1																			
<table><tr><th>CINX</th><th>PPA</th><th>Total</th></tr><tr><td>128</td><td>126</td><td>254</td></tr></table>	CINX	PPA	Total	128	126	254	<table><tr><th>Drug Item \</th><th>CINX</th><th>PPA</th><th>Total</th><th>Statistical test</th></tr><tr><td>Evaluation</td><td>127</td><td>122</td><td>249</td><td rowspan="2">N.S. P = 0.211</td></tr><tr><td>Exclusion</td><td>1</td><td>4</td><td>5</td></tr></table>	Drug Item \	CINX	PPA	Total	Statistical test	Evaluation	127	122	249	N.S. P = 0.211	Exclusion	1	4	5	
CINX	PPA	Total																				
128	126	254																				
Drug Item \	CINX	PPA	Total	Statistical test																		
Evaluation	127	122	249	N.S. P = 0.211																		
Exclusion	1	4	5																			

Table 3 Reasons for exclusion and drop-out

Item		Number of cases			Statistical test
		CINX	PPA	Total	
Exclusion	Diagnosis other than acute simple cystitis	1	2	3	N.S. $\chi^2 = 4.880$ df = 6 P = 0.559
	Age ≥ 70 yrs	1	1	2	
	Bacterial counts in urine $<10^4$ cells/ml	12	12	24	
	No visit on observation day	1	4	5	
	Examination at a later date	1	0	1	
	PPA was administered just before this study	0	1	1	
	Multiple reasons for exclusion	1*	4**	5	
Sub total		17	24	41	
Drop-out	Discontinued due to side effect	1	0	1	
Total		18	24	42	

* Age ≥ 70 yrs* Bacterial counts in urine $<10^4$ cells/ml** Bacterial counts in urine $<10^4$ cells/ml

** Examination at a later date

** Examination at a later date

* No examination on bacteriuria

** Bacterial counts in urine $<10^4$ cells/ml* Pyuria <10 cells hpf** Bacterial counts in urine $<10^4$ cells/ml* Pyuria <10 cells hpf

率計算法, WILCOXON の順位と検定法を用いて行なった。なお有意水準は両側 5% を採用した。なお, 検討項目ごとの検定結果には有意確率も付し, 解釈の参考に供した。

II. 成 績

1. 検討症例

検討症例の内訳は Table 2 に示した。総投薬症例数は CINX 群 128 例, PPA 群 126 例の計 254 例であった。有効性, 有用性の評価対象症例は CINX 群 110 例, および PPA 群 102 例であった。除外例 CINX 群 17 例, PPA 群 24 例であり, 脱落例は CINX 群のみ 1 例であ

った。

有効性と有用性の評価における除外, 脱落例の内訳は Table 3 に示した。安全性の評価対象症例は CINX 群 127 例, PPA 群 122 例であった。除外例は CINX 群 1 例, PPA 群 4 例であった。これらの除外例は全例初診時のみ来院し, その後まったく来院しなかった例であった。このとき, 除外率と脱落率において両薬剤間に差は認められなかった。

2. 患者背景因子による検討

有効性と有用性の評価対象となした CINX 群 110 例, PPA 群 102 例の計 212 例について, 背景要因のカテゴリ

Table 4 Background of patients (1)

Item		Number of cases		Statistical test
		CINX	PPA	
Age	16~19 yr.	8	11	N.S. Z = -0.870 P = 0.384
	20~29	31	27	
	30~39	28	14	
	40~49	18	15	
	50~59	16	21	
	60~69	9	14	
Onset of the disease	0~ 6 days	101	87	N.S. P = 0.192
	7~14	9	15	
Grade of miction pain	+++	32	28	N.S. Z = -0.117 P = 0.907
	++	41	40	
	+	35	34	
Grade of pyuria	+++	30	30	N.S. Z = 0.048 P = 0.962
	++	45	38	
	+	35	34	
Bacterial counts in urine	≥10 ⁵ cells/ml	98	92	N.S. P = 0.825
	10 ⁴ cells/ml	12	10	
Type of infection	Single inf.	108	100	N.S. P = 1.000
	Mixed inf.	2	2	

Table 5 Background of patients (2)

Isolated organisms		Number of cases		Statistical test
		CINX	PPA	
Single inf.	<i>S. aureus</i>	1	3	N.S. $\chi^2 = 16.088$ df = 13 P = 0.244
	<i>S. epidermidis</i>	3	3	
	<i>S. faecalis</i>	0	3	
	<i>Streptococcus</i>	0	1	
	<i>Corynebacterium</i>	0	1	
	<i>E. coli</i>	90	82	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>P. inconstans</i>	1	0	
	<i>P. mirabilis</i>	9	3	
	<i>P. vulgaris</i>	2	0	
	<i>E. aerogenes</i>	1	0	
	<i>Enterobacter</i>	0	1	
	<i>C. freundii</i>	0	1	
	<i>S. liquefaciens</i>	0	1	
	Sub total	108	100	
Mixed inf.	<i>S. epidermidis</i> + <i>E. coli</i>	1	0	N.S. $\chi^2 = 4.000$ df = 3 P = 0.261
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	0	1	
	<i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	0	1	
	<i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	0	
	Sub total	2	2	
Total		110	102	

Table 6 Isolated organisms

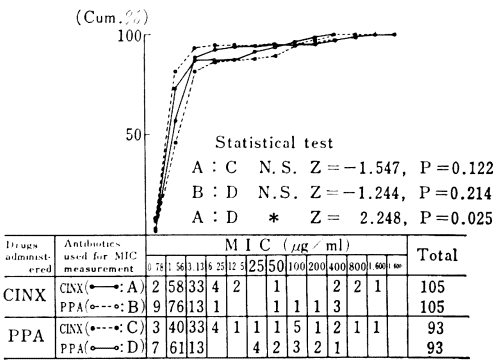
Isolated organisms		Number of strains		Statistical test
		CINX	PPA	
G(+)	<i>S. aureus</i>	1	3	N.S. $\chi^2 = 4.53$ df = 4 P = 0.339
	<i>S. epidermidis</i>	4	3	
	<i>S. faecalis</i>	0	3	
	<i>Streptococcus</i>	0	1	
	<i>Corynebacterium</i>	0	1	
G(-)	<i>E. coli</i>	92(82.1%)	84(80.8%)	N.S. $\chi^2 = 11.543$ df = 9 P = 0.240
	<i>K. pneumoniae</i>	1	2	
	<i>K. oxyloca</i>	0	1	
	<i>P. inconstans</i>	1	0	
	<i>P. mirabilis</i>	10	3	
	<i>P. vulgaris</i>	2	0	
	<i>E. aerogenes</i>	1	0	
	<i>Enterobacter</i>	0	1	
	<i>C. freundii</i>	0	1	
	<i>S. liquefaciens</i>	0	1	
Total		112	104	

リー別の出現頻度と投薬前の自他覚症状の症状程度別の出現頻度について薬剤群間で比較し、両薬剤群間での薬効比較の可能性を吟味した。

背景要因として年齢、発症時期（発症より初診までの日数）：投薬前の自他覚症状として排尿痛、腰痛、尿中細菌数および分離菌種数の出現頻度について、薬剤群間で比較し、その結果を Table 4, 5 に示した。背景要因および投薬前の自他覚症状において、両薬剤群間に特異な相違は検出されなかった。

投与前分離菌の菌種別の出現頻度を薬剤群別に集計

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates (Inoculum size : 10⁸cells/ml)

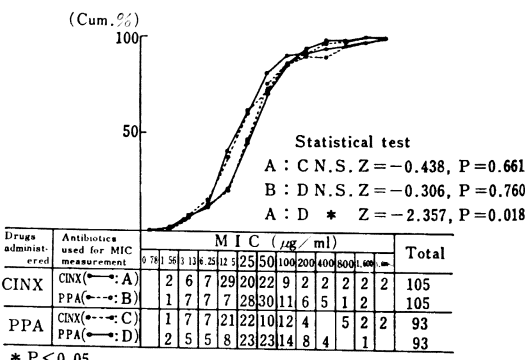


* P < 0.05

し、その結果を Table 6 に示した。延べ菌株数は CINX 112 株、PPA 104 株の計 216 株であった。菌種別の分離株数の割合をみると、両薬剤群ともに *E. coli* が CINX 群 82.1%、PPA 群 80.8% と最も高く、次いで *P. mirabilis* が高かった。

さらに分離菌の両薬剤に対する感受性についても検討した。MIC 値の測定株は CINX 群で 112 株中 105 株、PPA 群で 104 株中 93 株であり MIC 測定率に両薬剤間に差は認められなかった。このとき、10⁸ cells/ml と 10⁶ cells/ml の接種時の MIC 累積分布曲線を Fig. 3, 4

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates (Inoculum size : 10⁸cells/ml)



* P < 0.05

に示した。10⁸ cells/ml と 10⁶ cells/ml の接種時とも CINX に対する MIC 分布と PPA に対する MIC 分布において、両薬剤群間に差は認められなかった。

以上のように、すべての背景要因において両薬剤群間に特異な相違は検出されず、以降における両薬剤群間の

有効性、安全性および有用性の比較を検討することの妥当性が保証された。

3. 効果判定

UTI 薬効評価基準（第2版）に準じて判定した総合臨床効果、排尿痛に対する効果、膿尿に対する効果、細

Table 7 Overall clinical efficacy

Drug	Number of cases (%)				Statistical test		
	Excellent	Moderate	Poor	Ex. + Mod.	Distribution	Excellent	Ex. + Mod.
CINX	91 (82.7)	18 (16.4)	1 (0.9)	109 (99.1)	N.S.	N.S.	N.S.
PPA	78 (76.5)	23 (22.5)	1 (1.0)	101 (99.0)	Z = -1.120 P = 0.263	P = 0.306	P ≧ 1.000

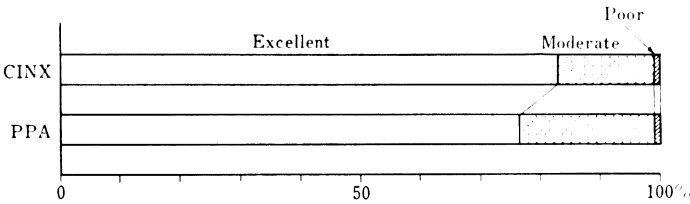


Table 8 Overall clinical efficacy by isolated strains

Isolates		Drug	Number of cases (%)				Statistical test		
			Excellent	Moderate	Poor	Ex. + Mod.	Distribution	Excellent	Ex. + Mod.
Single infections	<i>E. coli</i>	CINX	78 (86.7)	12 (13.3)	0	90 (100.0)	N.S.	N.S.	N.S.
		PPA	64 (78.0)	17 (20.7)	1 (1.2)	81 (98.8)	Z = -1.510 P = 0.131	P = 0.161	P = 0.477
	<i>P. mirabilis</i>	CINX	7 (77.8)	2 (22.2)	0	9 (100.0)	N.S.	N.S.	N.S.
		PPA	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	Z = 0.856 P = 0.392	P = 1.000	P = 1.000
	Other G. N. B.	CINX	3 (60.0)	2 (40.0)	0	5 (100.0)	N.S.	N.S.	N.S.
		PPA	2 (50.0)	2 (50.0)	0	4 (100.0)	Z = -0.283 P = 0.777	P = 1.000	P = 1.000
	G. P. B.	CINX	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	N.S.	N.S.	N.S.
		PPA	7 (63.6)	4 (36.4)	0	11 (100.0)	Z = 1.545 P = 0.122	P = 0.282	P = 0.267
	Sub total	CINX	89 (82.4)	18 (16.7)	1 (0.9)	107 (99.1)	N.S.	N.S.	N.S.
		PPA	76 (76.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	99 (99.0)	Z = -1.128 P = 0.259	P = 0.305	P ≧ 1.000
Mixed infection		CINX	2	0	0	2 (100.0)	N.S.	N.S.	N.S.
		PPA	2	0	0	2 (100.0)	Z = 0.0 P = 1.000	P = 1.000	P = 1.000

Table 9 Effect on miction pain

Drug	Number of cases (%)				Statistical test		
	Resolved	Improved	Persisted	Res. + Imp.	Distribution	Resolved	Res. + Imp.
CINX	105 (95.5)	3 (2.7)	2 (1.8)	108 (98.2)	N.S.	N.S.	N.S.
PPA	95 (93.1)	6 (5.9)	1 (1.0)	101 (99.0)	Z = -0.702 P = 0.482	P = 0.558	P ≈ 1.000

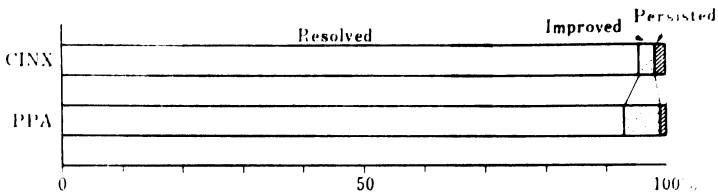


Table 10 Effect on pyuria

Drug	Number of cases (%)				Statistical test		
	Resolved	Improved	Persisted	Res. + Imp.	Distribution	Resolved	Res. + Imp.
CINX	95 (86.4)	9 (8.2)	6 (5.5)	104 (94.5)	N.S.	N.S.	N.S.
PPA	84 (82.4)	14 (13.7)	4 (3.9)	98 (96.1)	Z = -0.715 P = 0.475	P = 0.453	P = 0.750

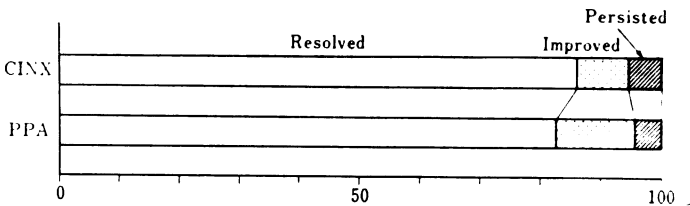


Table 11 Effect on bacteriuria

Drug	Number of bacteriuria (%)					Statistical test		
	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Elim. + Dec.	Distribution	Eliminated	Elim. + Dec.
CINX	105 (95.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	106 (96.4)	N.S.	N.S.	N.S.
PPA	99 (97.1)	0	0	3 (2.9)	99 (97.1)	Z = 0.591 P = 0.555	P = 0.723	P ≈ 1.000

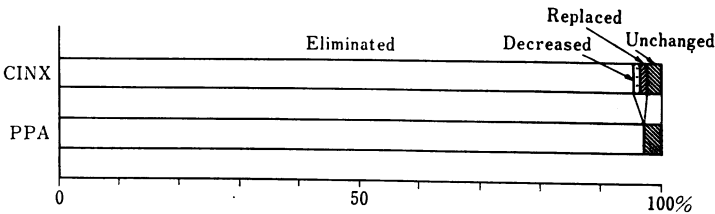


Table 12 Bacteriological response

Isolates	Drug	Number of strains (%)		Statistical test
		Eradicated	Persisted	
<i>S. aureus</i>	CINX PPA	1(100.0) 3(100.0)	0 0	N.S. P=1.000
<i>S. epidermidis</i>	CINX PPA	2(50.0) 3(100.0)	2 0	N.S. P=0.429
<i>S. faecalis</i>	CINX PPA	0 3(100.0)	0 0	
<i>Streptococcus</i>	CINX PPA	0 1(100.0)	0 0	
<i>Corynebacterium</i>	CINX PPA	0 1(100.0)	0 0	
<i>E. coli</i>	CINX PPA	90(97.8) 82(97.6)	2 2	N.S. P=1.000
<i>K. pneumoniae</i>	CINX PPA	1(100.0) 2(100.0)	0 0	N.S. P=1.000
<i>K. oxytoca</i>	CINX PPA	0 1(100.0)	0 0	
<i>P. inconstans</i>	CINX PPA	1(100.0) 0	0 0	
<i>P. mirabilis</i>	CINX PPA	10(100.0) 3(100.0)	0 0	N.S. P=1.000
<i>P. vulgaris</i>	CINX PPA	2(100.0) 0	0 0	
<i>E. aerogenes</i>	CINX PPA	1(100.0) 0	0 0	
<i>Enterobacter</i>	CINX PPA	0 0	0 1	
<i>C. freundii</i>	CINX PPA	0 1(100.0)	0 0	
<i>S. liquefaciens</i>	CINX PPA	0 1(100.0)	0 0	
Total	CINX PPA	108(96.4) 101(97.1)	4 3	N.S. P=1.000

菌尿に対する効果，細菌学的効果について両薬剤間の比較を行なった。さらに主治医独自の判定による臨床効果と有用性についても検討を行なった。

(1) 総合臨床効果

総合臨床効果については，CINX 群は110例中 著効 91 例，有効 18 例，無効 1 例，および PPA 群は102例中 著効 78 例，有効 23 例，無効 1 例であり，その結果を Table 7 に示した。著効率では CINX 群 82.7%，PPA 群 76.5% および著効を含めた有効率では CINX 群 99.1%，PPA 群 99.0% であった。著効率では CINX 群が PPA 群に比べわずかに高い傾向を示唆したが有意ではなかった。さらに著効，有効，無効の出現頻度および

有効率においても両薬剤群間に差は認められなかった。

次に初診時分離菌種別の総合臨床効果を検討し Table 8 に示した。*E. coli* では CINX 群は著効 86.7%，有効 13.3%，無効 0% および PPA 群は著効 78.0%，有効 20.7%，無効 1.2% であった。CINX 群が比較的 PPA 群に比べ有効性の高い傾向を示唆した。グラム陽性菌 (*G. P. B.*) では CINX 群は著効 25.0%，有効 50.0%，無効 25.0% および PPA 群は著効 63.6%，有効 36.4%，無効 0% であった。著効率でみる限り PPA 群のほうが CINX 群より高い傾向を示した。しかし，いずれの場合もその差は有意でなかった。*E. coli* と *G. P. B.* 以外の菌種では両薬剤群間における差は微小であった。

Table 13 Strains persisted after treatment

Drug	Isolates	Before After	Counts in urin	MIC (μ g/ml)			
				CINX		PPA	
				10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
CINX	<i>E. coli</i>	Before After	10 ⁸ 10 ³	100 N.D.	3.13 N.D.	50 N.D.	1.56 N.D.
	<i>E. coli</i>	Before After	10 ⁸ <10 ³	50 N.D.	1.56 N.D.	50 N.D.	1.56 N.D.
	<i>S. epidermidis</i>	Before After	10 ⁸ 10 ⁵	800 800	400 400	100 200	100 100
	<i>S. epidermidis</i>	Before After	10 ⁸ 10 ³	>1600 N.D.	800 N.D.	1600 N.D.	400 N.D.
PPA	<i>E. coli</i>	Before After	10 ⁷ 10 ³	12.5 6.25	3.13 3.13	1.56 3.13	1.56 3.13
	<i>E. coli</i>	Before After	10 ⁵ 10 ³	800 800	400 50	200 400	50 25
	<i>Enterobacter</i>	Before After	10 ⁵ 10 ⁵	200 N.D.	50 N.D.	400 N.D.	100 N.D.

N.D. : MIC measurement was not done

Table 14 Strains appearing after treatment

Isolates	No. of strains	Drug	MIC (μ g/ml)			
			CINX		PPA	
			10 ^a	10 ^b	10 ^a	10 ^b
<i>S. faecalis</i>	2	CINX	>1,600 N.D.	800 N.D.	200 N.D.	200 N.D.

N.D. : MIC measurement was not done

Table 15 Global clinical efficacy by Dr. in charge

Drug	Number of cases (%)					Statistical test		
	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Ex. + Mod.	Distribution	Excellent	Ex. + Mod.
CINX	90 (81.8)	13 (11.8)	6 (5.5)	1 (0.9)	103 (93.6)	N.S.	N.S.	N.S.
PPA	76 (74.5)	22 (21.6)	3 (2.9)	1 (1.0)	98 (96.1)	Z = -1.125 P = 0.260	P = 0.243	P = 0.541

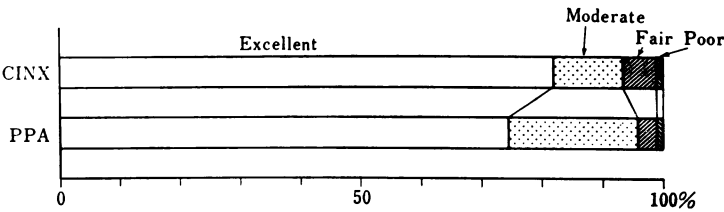
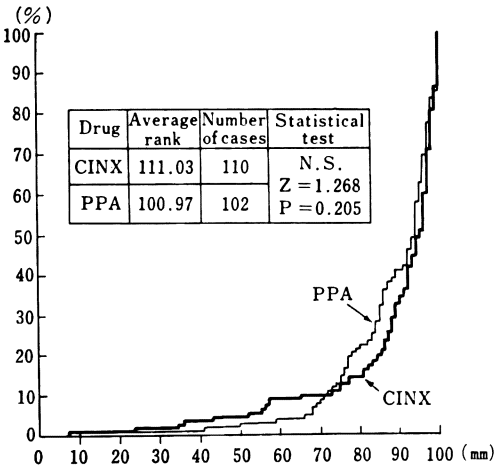


Table 16 Side effect

Drug	Sex	Age	Side effect			Ratio of apperance	Statistical test
			Type	Appeared	Disappeared		
CINX	F	37	Nausea	3rd-day	4th-day	3.1%(4/ 127)	N.S. P=0.122
	F	50	Anorexia	3rd-day	Unknown		
	F	46	Dizziness	3rd-day	Unknown		
	F	66	Eruption	*0-day	3rd-day		
PPA	—	—	—	—	—	0%(0/ 122)	

*Administration was discontinued

Fig. 5 Usefulness



(2) 排尿痛に対する効果

排尿痛に対する効果を検討した結果を Table 9 に示した。消失率は CINX 群 95.5% (105/110) および PPA 群 93.1% (95/102) であり、また消失を含めた軽快率では CINX 群 98.2% (108/110) および PPA 群 99.0% (101/102) であった。消失率と軽快率のどちらにおいても両薬剤群間の差は認められなかった。

(3) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果を Table 10 に示した。正常化率は CINX 群 86.4% (95/110), PPA 群 82.4% (84/102) および正常化を含めた改善率は CINX 群 94.5% (104/110), PPA 群 96.1% (98/102) であった。いずれの場合にも両薬剤群間の差は有意でなかった。

(4) 細菌尿に対する効果

Table 11 には細菌尿に対する効果を示した。陰性化率は CINX 群 95.5% (105/110), PPA 群 97.1% (99/102), また陰性化を含めた減少率は CINX 群 96.4% (106/110), PPA 群 97.1% (99/102) であり、その差

は有意でなかった。

(5) 細菌学的効果

投薬前分離菌種別の細菌学的効果について両薬剤群間で比較した結果を Table 12 に示した。総分離菌株は CINX 群 112 株, PPA 群 104 株であり、その内訳は、CINX 群で消失 108 株, 存続 4 株, PPA 群で消失 101 株, 存続 3 株であった。分離菌の消失率は CINX 群 96.4% (108/112), PPA 群 97.1% (101/104) であった。

両薬剤群で、総分離菌株中 80% 以上を占めた *E. coli* に限定して同様の検討を行なった結果、分離菌株は、CINX 群 92 株, PPA 群 84 株であった。その内訳は CINX 群で消失 90 株, 存続 2 株および PPA 群で消失 82 株, 存続 2 株であり、消失率は CINX 群 97.8% (90/92), PPA 群 97.6% (82/84) であった。いずれの場合にも両薬剤群間の差は有意でなかった。その他の菌種についても、両薬剤群間に特異的な差は検出されなかった。

存続した菌株の内訳と MIC 値を Table 13 に示した。存続菌株は CINX 群の場合、*E. coli* 2 株, *S. epidermidis* 2 株であった。これらの菌株の CINX に対する 10^8 cells/ml 接種時の MIC 値は、*E. coli*; 100 μ g/ml と 50 μ g/ml および *S. epidermidis*; 800 μ g/ml と > 1,600 μ g/ml であった。他方、PPA 群の存続菌株は *E. coli* 2 株, *Enterobacter* 1 株であり、それらの PPA に対する 10^8 cells/ml 接種時の MIC 値は *E. coli*; 1.56 μ g/ml と 200 μ g/ml および *Enterobacter*; 400 μ g/ml であった。投与後出現菌の内訳は CINX 群の *S. faecalis* 2 株のみであり、その結果を Table 14 に示した。投与薬剤である CINX に対する 10^8 cells/ml 接種時の MIC 値が測定できた 1 株の値は >1,600 μ g/ml であった。しかしもう 1 株は尿中細菌数が 10^3 cells/ml 以下のため菌株が集中測定施設へ送付されず MIC 測定ができなかった。

(6) 主治医による臨床効果判定

主治医独自の基準により判定した臨床効果について検討した結果を Table 15 に示した。著効率は CINX 群 81.8% (90/110) および PPA 群 74.5% (76/102) であり、著効を含めた有効率は CINX 群 93.6% (103/110) および PPA 群 96.1% (98/102) であった。著効率に限ってみると、CINX 群が PPA 群より現象的に高かったが、例数の関係から有意差は認められなかった。

(7) 副作用

Table 16 に示すように副作用の発現した症例は CINX 群 4 例 (3.1%) のみであった。発現した副作用症例の内訳は食欲不振、嘔気、ふらつき、そして発疹がそれぞれ 1 例であった。いずれも、その程度はきわめて軽度であり、このうち投薬を中止したのは発疹例のみで、特に処置を行なわなかったが、発現後 3 日目にその症状は消失した。

なお、今回 PPA 群において副作用の発現した症例はみられなかったが、CINX 群と PPA 群の副作用出現率の 95% 信頼区間はそれぞれ 0.86~8.16% および 0~3.02% であった。この結果は両薬剤群間の副作用出現率の差異が、標本変動の範囲におさまる程度の大きさであることを示している。

(8) 有用性

主治医による有用性判定の成績を Fig. 5 に示した。WILCOXON 順位検定における平均順位は CINX 群 111.03, PPA 群 100.97 であった。CINX 群は PPA 群に比べて平均順位の高い傾向を示したが、その差は有意でなかった。

III. 考 察

CINX は新しい合成経口化学療法薬として泌尿器科領域での各種尿路感染症の治療に意義のある薬剤であることが、第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1979 年 11 月 1 日、於東京) の新薬シンポジウムで報告された。そこで今回われわれは、急性単純性膀胱炎に対する本剤の有効性、安全性および有用性について近年市販され、優れた有効性と安全性が高く評価されている同系統の薬剤である PPA を比較対照薬に選び、二重盲検法による比較検討を行なった。対象症例の患者条件および効果判定は UTI 薬効評価基準第 2 版に準じた。

CINX 1 日 400 mg 2 分割, PPA 750 mg 3 分割, 3 日間投薬により総合臨床効果の著効率で CINX 群 82.7%, PPA 群 76.5% および有効率で CINX 群 99.1%, PPA 群 99.0% と同種試験に比べて遜色のない成績が得られた。著効率は CINX 群が若干高かったが、著効率および有効率において両薬剤群間に有意差は認められなかった。さらに分離菌種別に、総合効果の著効率およ

び有効率を両薬剤群間で比較した結果、出現率に有意差は認められなかったが、*E. coli* 群において CINX 群が、*G. P. B.* 群において PPA 群が相対的に高い著効率、有効率を示した。この結果のうち、*E. coli* 群における両薬剤群間の違いの理由は明確でないが、*G. P. B.* 群における違いは *G. P. B.* の CINX と PPA に対する感受性の差を反映していると考えられる。総じて総合臨床効果からみて CINX は PPA より少量で、かつ 1 日 2 回の投薬で PPA と類似の成績が得られたといえる。新薬シンポジウムにおける坂⁷⁾の報告では CINX 1 日 400 mg 投薬での急性単純性膀胱炎に対する総合臨床効果 (UTI 薬効評価基準第 2 版による判定) は著効率 75.4%, 有効率 97.5% であった。今回の成績はこれと良く一致していたといえる。また Table 9~12 に示したように、排尿痛に対する効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、そして細菌学的効果においては、両薬剤群間で特異な差は検出されなかった。主治医独自の判定による主治医臨床効果において、著効率は CINX 群 81.8%, PPA 群 74.5% と若干 CINX 群が高く、また有用性においても、その平均順位は CINX 群が PPA 群より多少優っていたが、その差はいずれも有意ではなかった。このように CINX が PPA より少量かつ 1 日 2 回投薬で、PPA と類似の成績が得られたことは、Table 6, Fig. 3, 4 からわかるように起炎菌の大多数が *E. coli* と *P. mirabilis* であり、これらが CINX, PPA の両薬剤に対して高い感受性を示したこと、および後藤⁸⁾や松浦⁹⁾によって報告されたような *in vivo* の尿路感染実験での ED₅₀ で、CINX が優れた効果を示したことなどが臨床上に反映したものと考えられる。

次に副作用は CINX 群に 4 例 (3.1%) 発現した。内訳は食欲不振、嘔気、ふらつき、そして発疹がそれぞれ 1 例であり、いずれもきわめて軽度のものであった。このうち主治医の判断により投薬を中止した患者は発疹例のみで、特に処置を行なわなかったが、発現後 3 日目に消失した。新薬シンポジウムでの熊沢⁷⁾の報告では、CINX の副作用発現率は 3.48% であり、今回の発現率とはほぼ一致していた。その内訳をみても今回新規に発現した種類はなかった。他方 PPA では第 23 回日本化学療法学会総会 PPA 新薬シンポジウムの斉藤⁷⁾の副作用報告では発現率は 6.9% であったが、今回の試験では 1 例も発現しなかった。

以上より、投与期間は対象が急性単純性膀胱炎であることもあって 3 日間と短期間としたが、CINX は 1 日 400 mg 2 分割投薬で、PPA 750 mg 3 分割投薬と類似の有効性が認められ、一方、安全性については、3 日間の投薬期間においては副作用の発現率は低いものと思わ

れ、急性単純性膀胱炎の治療に有用な薬剤であると考えられる。

謝辞：本研究における使用薬剤の製剤学的検討をお願いした星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授に感謝いたします。

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 薬効評価基準（第 2 版）。Chemotherapy 28 (2) : 321~341, 1980

- 3) 坂 義人：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, 臨床。東京，1979
- 4) 後藤直正，ほか：ラット実験的尿路感染症モデルにおける Cinoxacin, Nalidixic acid, Pipemidic acid の治療効果の検討。Chemotherapy 28 (S-4) : 37~41, 1980
- 5) 松浦真三，ほか：Cinoxacin の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-4) : 66~72, 1980
- 6) 熊沢浄一：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, 副作用。東京，1979
- 7) 斎藤 篤：第 23 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム：Pipemidic acid, 副作用。神戸，1975

COMPARATIVE DOUBLE-BLIND TRIAL OF CINOXACIN AND PIPEMIDIC ACID IN THE TREATMENT OF SIMPLE ACUTE CYSTITIS

YOJI NISHIMURA, TADAO NIJIMA and TAKASHI TOMINAGA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOSHITAKA KUNISAWA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

ATSUSHI MIYASHITA and OSAMU TSUKADA

Department of Urology, Sanraku Hospital

YASUNORI ISHII

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital
of Social Health Insurance

TOSHIYUKI MATSUMURA

Department of Urology, Kanto Rosai Hospital

HIROSHI NITO

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

ENICHIROO SHIMANO

Department of Urology, Ohme City Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan
Toshima Hospital

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration,
School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

SACHIKO GOTO

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

The efficacy and safety of cinoxacin(CINX), a new antimicrobial agent, in the treatment of female acute simple cystitis was studied by a double-blind method in comparison with pipemidic acid (PPA).

CINX was given orally in a dose of 200 mg two times daily and PPA in a dose of 250 mg three times for 3 days.

Both drugs were administered to 254 cases, and the clinical efficacies of 212 cases comparing 110 CINX cases and 102 PPA cases were able to be evaluated completely according to "Criteria for Evaluation of Efficacy of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infection".

There was no serious bias between both groups, indicating that they had essentially a significant homogeneity for the present study.

In the overall clinical efficacy, the remarkably effective rate (rate of excellent response) was 82.7% and the effective rate (rate of excellent and moderate response) was 99.1% with CINX, while PPA showed 76.5% of remarkably effective rate and 99.0% of effective rate.

In the remarkably rate and the effective rate, there was no significant difference between both groups at a significant level of 5%.

The efficacies on miction-pain, pyuria and bacteriuria were also found to have no significant difference between both groups.

Side-effects were observed in 4 cases of 127 with CINX and no cases of 122 with PPA. There was no significant difference in incidence of side-effect.

Based on the above results, a dose of 200 mg two times daily of CINX would be as effective and safety as that of 250 mg three times daily of PPA in the treatment of acute simple cystitis.