

外来慢性尿路感染症患者に対する Cinoxacin (Cinobact®) の長期間投与について

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 多田 茂教授)

松 本 純 一
山 崎 義 久
加 藤 雅 史
多 田 茂

CLINICAL STUDY ON LONG TERM CINOXACIN THERAPY TO OUTPATIENTS WITH CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Junichi MATSUMOTO, Yoshihisa YAMASAKI,
Masafumi KATOH and Shigeru TADA

*Department of Urology, School of Medicine, Mie University
(Director: Prof. S. Tada)*

Cinoxacin was administered to 30 outpatients with chronic complicated urinary tract infection for 57.3 days (average) and the following results were obtained.

Clinical efficacy based on decrease of pyuria were "excellent" in 44.8%, "good" in 31.0%, "fair" in 24.1%, and "poor" in 0%; and, overall effectiveness rate reached 75.9%.

As for side effect, diarrhea and nausea were observed in 2 and 1 patients, respectively. GOT and GPT elevation was also seen in one case.

Cinoxacin long term therapy seems to be effective and useful to chronic complicated urinary tract infections.

Key words: Long term therapy, Cinoxacin, Complicated urinary tract infection

はじめに

Cinoxacin (CINX) は、Eli Lilly 社により開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤である。本剤はグラム陰性菌に殺菌的に作用し、経口投与後すみやかに高い血中濃度を示し、また大部分が未変化のまま腎から排泄され高い尿中濃度が長時間持続するなどの特徴を有する¹⁾

従来の同系統薬剤の1日最高投与量が Nalidixic acid (NA) 4,000 mg²⁾, Piromidic acid (PA) 3,000 mg³⁾, Pipemidic acid (PPA) 2,000 mg⁴⁾ であるのに対し、本剤のそれが 800 mg⁵⁾ と少量であることから長期投与による副作用も少ないことが期待され、

また1日2回(朝、夕食後)投与は高齢患者や自覚症状のない場合でものみ忘れが少ない投与方法といえるので本剤は長期間投与に適した薬剤と考えられる。

そこでわれわれは、前立腺肥大症、尿路結石症などなんらかの基礎疾患を有し、長年再発を繰り返している慢性複雑性尿路感染症に対して、CINX を4週間以上の長期間投与をおこない、その有効性と安全性について検討した。

対象および投与方法

対象は1983年9月から1984年3月までの6カ月間に三重大学医学部付属病院泌尿器科外来を受診した慢性複雑性尿路感染症患者30例である。その内訳は、慢性

Table 1. Clinical summary of patients treated with 800 mg cinoxacin per day

No	Age·Sex	Diagnosis	Underlying condition	Treatment		Pyuria		Evaluation	Side effect
				days	Total (g)	before	→ after		
1	37 F	C C C	N B	56	44.8	+	-	Excellent	-
2	49 M	Chronic prostatitis	-	57	45.6	+	-	Excellent	-
3	73 M	C C C	BPH, Catheter	70	56.0	±	-	Fair	-
4	71 M	C C C	Prostatic cancer	56	44.8	+	-	Excellent	-
5	55 M	C C P	bil. Renal stone	70	56.0	+	±	Excellent	-
6	36 F	C C P	Contracted bladder	63	50.4	+	±	Fair	-
7	70 M	C C C	B P H	61	48.8	+	+	Good	-
8	73 M	C C C	B P H, B T	70	56.0	##	+	Good	-
9	82 M	C C C	B T	44	35.2	+	+	Good	GOT ↑ GPT ↑
10	27 F	C C P	rt. Renal stone	70	56.0	+	±	Excellent	-
11	52 F	C C P	V U R	42	38.6	+	±	Excellent	-
12	21 M	C C P	lt. Ureter stone	56	46.4	+	±	Excellent	-
13	58 M	C C P	bil. Renal stone	45	36.0	+	+	Good	-
14	31 M	Chronic prostatitis	-	52	41.6	+	-	Excellent	-
15	28 M	Chronic prostatitis	B N S	54	43.2	+	+	Good	-
16	73 M	C C C	B T	97	77.6	+	-	Good	-
17	68 F	C C C	Caruncle	60	55.2	+	+	Fair	-
18	60 M	C C P	BPH, Stone	98	78.4	+	+	Fair	-
19	29 F	C C C	N B	70	56.0	+	+	Fair	-
20	75 F	C C C	N B	98	78.4	+	-	Good	-
21	42 M	Chronic prostatitis	-	56	44.8	±	-	Good	-
22	73 M	C C P	Prostatic cancer	70	56.0	+	-	Excellent	-
23	78 M	C C P	BPH, rt. Renal stone	101	80.8	+	+	Fair	-
24	47 F	C C P	lt. Ureter stone	28	22.4	+	-	Excellent	-
25	72 M	C C C	B N	7	5.6	##	+	Good	Diarrhea
26	64 F	C C C	Dysuria, Catheter	1	0.8			Unknown	Nausea
27	58 M	C C C	rt. Renal stone	14	11.2	##	+	Good	Diarrhea
28	21 M	Chronic prostatitis	V U R	56	44.8	±	-	Excellent	-
29	71 M	C C P	BPH, rt. Renal stone	70	56.0	##	##	Fair	-
30	33 F	C C P	N B	42	38.6	+	-	Excellent	-

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

N B : Neurogenic bladder

BPH : Benign prostatic hypertrophy

VUR : Vesico-ureteral reflux

B T : Bladder tumor

BNS : Bladder neck sclerosis

複雑性膀胱炎14例，慢性複雑性腎盂腎炎11例，慢性前立腺炎5例で，年齢21～82歳（平均52.2歳），性別は男20例，女10例であった。基礎疾患別では腎・尿管結石9例，前立腺肥大症6例，神経因性膀胱4例，膀胱腫瘍3例，膀胱尿管逆流症，前立腺癌，膀胱頸部硬化症各2例，萎縮膀胱，尿道カルンケル，排尿困難各1例（重複例を含む）であった。そのうちカテーテル留置は2例であった（Table 1）。

CINX はシノバクトカプセル 200 mg（シオノギ製薬）を用い，1回2カプセル，1日2回朝夕食後投与（1日800 mg）とし，投与期間は原則として4週間以上とした。

臨床効果は主として膿尿を指標として判定した。膿尿はUTI 評価基準⁶⁾に準じて，5視野以上の平均が視野の1/2以上を（卅），30コ/hpf～視野の1/2未満を（卍），10～29コ/hpfを（+），5～9コ/hpfを（±），0～4コ/hpfを（-）として記録し，投与前，中，後の膿球推移および臨床症状を加味し総合的に勘案して，臨床効果を著効，有効，やや有効，無効の4段階に分け判定した。

安全性については，来院ごとに自覚的副作用の有無を確認するとともに，投与前，中，後に血液一般，

生化学および尿検査をおこない臨床検査に及ぼす影響について検討した。

成 績

対象とした30症例の背景，投与日数，臨床効果は一括してTable 1に示した。このうち症例No. 26は悪心のため1日で投与を中止したので，臨床効果はこの1例を除き検討した。

疾患別臨床効果をTable 2に示した。慢性複雑性膀胱炎14例については著効4例，有効6例，やや有効3例，判定不能1例であり，有効率（著効+有効）は76.9%（10/13例）であった。慢性複雑性腎盂腎炎は11例中著効6例，有効1例，やや有効4例で，有効率は63.6%（7/11例）であり，慢性前立腺炎は5例中著効3例，有効2例と有効率は100%であった。

副作用は30例中3例（10.0%）に認められた（Table 3）。いずれも軽度かつ一過性の胃腸症状であり，3例とも投与中止により直ちに回復している。

臨床検査については，投与前および投与終了時に測定された症例を一括してTable 4に示した。RBC，WBC，PLT，ALP，BUN および S-Cr については，CINX 投与に関連した異常値は認められなかったが，

Table 2. Overall clinical efficacy of cinoxacin 800 mg per day.

Diagnosis	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate
Chronic complicated cystitis	14	4	6	3	0	1	76.9%
Chronic complicated pyelonephritis	11	6	1	4	0	0	63.6%
Chronic prostatitis	5	3	2	0	0	0	100.0%
Total	30	13	9	7	0	1	75.9%
		(100%)	(44.8%)	(31.0%)	(24.1%)		

Table 3. Side effect of cinoxacin 800 mg per day in 30 patients

No.	Age	Sex	Side effect	Day occurred	Cinoxacin therapy
25	72	M	Diarrhea	7	discontinued
26	64	F	Nausea	1	discontinued
27	58	M	Diarrhea	14	discontinued
Occurrence rate				3/30	: 10.0%

Table 4. Laboratory findings before and after cinoxacin treatment

Pts No	RBC ($\times 10^4$)	WBC	PLT ($\times 10^4$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-p (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	424	5,060	26.4	19	17	46	14	0.7
	409	4,810	21.2	18	19	48	10	0.8
2	581	4,190	19.8	31	29	55	17	1.1
	516	4,140	20.0	35	51	62	18	1.2
3	476	6,590	21.5	29	16	65	22	1.8
	474	6,530	22.2	40	23	86	30	1.8
4	422	8,360	27.2	49	51	36	15	1.0
	384	8,580	35.5	41	42	54	14	0.9
5	587	7,660	29.2	28	30	95	11	0.9
	568	8,430	30.1	41	30	102	11	1.0
6	423	7,960	58.7	13	4	82	20	1.0
	530	9,650	39.5	25	13	72	30	1.8
7	419	3,800	34.9	16	8	45	22	1.2
	457	3,700	37.5	25	21	63	25	1.0
8	474	12,290	29.8	36	23	80	19	1.7
	555	11,310	36.3	27	23	86	15	1.5
9	410	8,110	28.9	46	46	119	22	1.9
	430	12,700	27.5	251	151	152	18	1.5
10	492	7,020	35.2	18	27	57	12	0.8
	505	6,370	39.3	21	16	50	12	0.7
11	492	9,110	34.5	21	20	94	22	1.1
	509	6,550	32.4	22	14	85	15	1.1
12	462	6,550	20.2	15	12	76	11	0.9
	513	7,470	25.0	18	21	80	14	1.0
13	369	7,100	1.9	46	41	88	20	1.6
	477	7,200	2.0	71	35	103	23	1.9
14	556	10,380	27.1	24	17	42	14	1.0
	581	5,830	24.5	25	18	52	16	1.0
15	582	8,640	26.0	20	23	95	19	1.0
	575	5,060	22.4	32	20	83	16	0.9
16	464	5,700	21.0	35	20	104	28	1.0
	463	8,080	20.1	37	22	101	20	0.9
17	443	6,290	47.8	21	56	102	18	0.9
	440	6,010	52.5	47	55	226	18	1.2
18	487	5,830	25.2	13	12	62	18	1.2
	477	4,730	21.4	28	17	72	20	1.1
19	462	5,980	23.7	18	10	62	12	0.7
	465	7,410	24.4	23	21	64	14	0.8
20	389	9,970	32.1	33	6	90	13	1.0
	402	7,880	40.7	30	11	132	19	1.0
21	543	6,370	19.5	36	78	61	14	1.0
	—	—	—	37	54	58	11	0.9
22	—	—	—	18	9	78	11	1.1
	525	8,660	34.7	18	3	105	15	1.1
23	—	—	—	18	22	71	21	1.5
	—	—	—	24	21	139	28	1.4
24	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	22	17	88	14	1.3

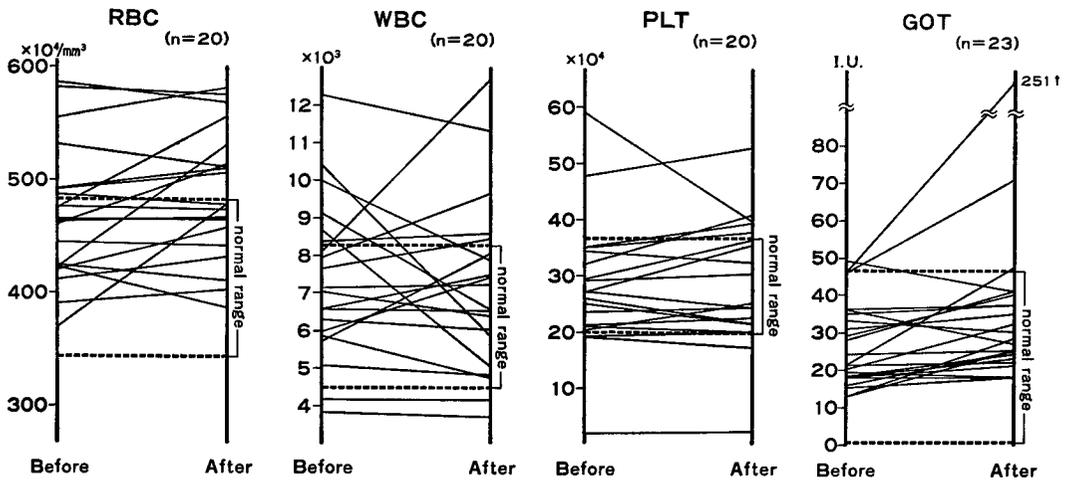


Fig. 1. Influence of cinoxacin on the laboratory examination (1)

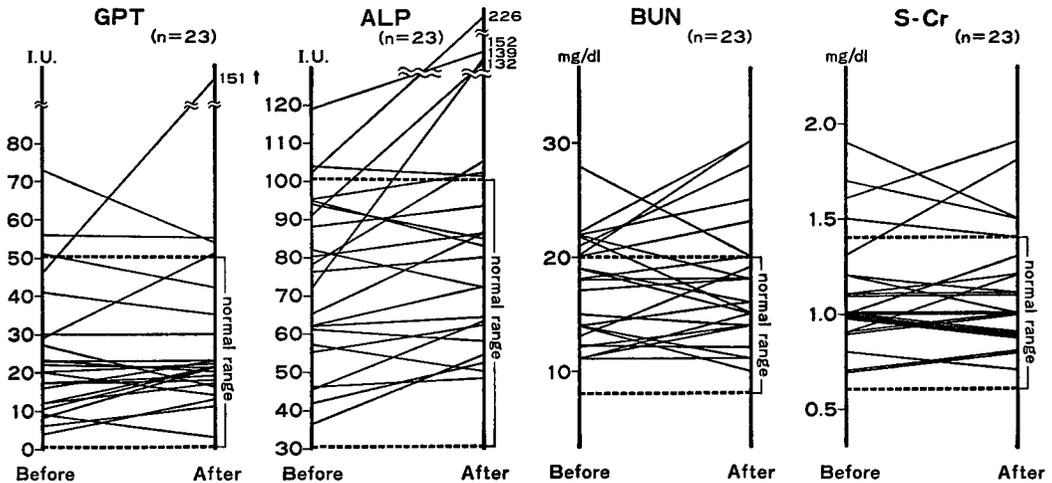


Fig. 2. Influence of cinoxacin on the laboratory examination (2)

1例(82歳男, No. 9)で GOT が46→251に, GPT が46→151に上昇した. なお, この例はその後無投薬で経過を観察したところ, GOT は31, GPT は21といずれも正常範囲に回復した.

考 察

尿路になんらかの基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症は泌尿器科外来患者のうち約30%を占めており⁷⁾, その治療は第一に基礎疾患の除去にあることは周知のとおりであるが, さまざまな理由により基礎疾患の改善が望めない症例も少なくない. このような症例に対しては再三にわたり反復する感染を予防するために長期間の抗菌剤投与が試みられる.

この場合用いられる薬剤は, ①経口剤で, ②副作用

が少なく, ③尿中濃度が高く, ④総じてグラム陰性菌に殺菌的に作用し, ⑤耐性菌の出現が少ないことなどが必要条件とされる. くわえてこれらの患者は高齢者が多く, 自覚症状に乏しいことから服み忘れの少ない投与方法すなわち1日1~2回投与でよいことが望まれる.

近年市販されるようになった CINX はこれらの諸条件を満たす薬剤と考えられるが, これまでの治験は比較的短期間の症例が多く¹⁾, 本剤の長期間投与については, 上山⁸⁾の報告のみみられるだけである.

そこでわれわれは三重大学泌尿器科受診中の慢性複雑性尿路感染症患者に対して原則として28日間以上の長期間 CINX 800 mg を投与して有効性および安全性を検討した.

対象とした症例は大部分がすでに他剤投与を受けているため尿中細菌は陰性のものが多く、疾患の特性上自覚症状も乏しいため臨床効果の判定は主として膿尿を指標としておこなった。

主治医判定による有効率は、慢性複雑性膀胱炎では76.9% (10/13例)、慢性複雑性腎盂腎炎は63.6% (7/11例)であったが、これはカテーテル留置例が少なかったことを考慮しても経口剤としては非常に高い有効率であり、慢性前立腺炎は100% (5/5例)と満足すべき成績であった。

副作用は30例中3例に軽度かつ一過性の下痢、悪心がみられたが、1～14日目と比較的早期に発現しており、4週以降には1例も認められなかった。ただし、投与44日目にGOTおよびGPTが上昇した1例が認められたが、その後無投薬で経過を観察した結果、4カ月後にともに正常域に復した。投与期間中に適宜検査をおこなうことが必要と考えられる。

ま と め

1. 慢性複雑性尿路感染症30例にCINX 800 mg/日を長期間(平均57.3日)投与して有効性、安全性を検討した。
2. 膿尿を主な指標として判定した臨床効果は、著効44.8%、有効31.0%、やや有効24.1%、無効0%、有効率75.9%と満足すべき成績であった。
3. 副作用は軽度かつ一過性の下痢、悪心が3例に発現し、他にGOTおよびGPT上昇が1例認めら

れた。

4. CINXは有効性、安全性および服薬の利便性の点から外来の複雑性尿路感染症患者に安心して長期間投与できる有用な薬剤と考えられる。

引用文献

- 1) CINOXACIN 論文特集号 *Chemotherapy* 28 (S-4), 1980
- 2) ウイントマイロン添付文書 第一製薬株式会社
- 3) パナシッド添付文書 大日本製薬株式会社
- 4) ドルコール添付文書 大日本製薬株式会社
- 5) シノバクト添付文書 塩野義製薬株式会社
- 6) UTI 研究会(代表 大越正秋, 河村信夫): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 7) 堀 夏樹・大串典雅・袴田隆義・川井 忠・森 脩・斎藤 薫・波部英夫・鈴木紀元・浜野耕一郎・前田 真・保科 彰・柳川 真・杉村芳樹・西井正治・米田勝紀・田島和洋・浦田英男・千種一郎・栃木宏水・森下文夫・堀内英輔・加藤広海・朴木繁博・山崎義久・多田 茂: 三重大学泌尿器科における1968年~1979年の12年間の外来患者臨床統計. *泌尿紀要* 26: 1101~1107, 1980
- 8) 上山秀磨: 慢性複雑性尿路感染症に対するCINOXACINの長期間投与について. *泌尿紀要* 30: 849~855, 1984

(1984年10月19日迅速掲載受付)