

Cinoxacin の女子急性単純性膀胱炎に対する臨床的検討

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺 決教授）

稲	葉	正
渡	辺	決
大	江	宏

CLINICAL STUDY OF CINOXACIN IN ACUTE SIMPLE CYSTITIS

Tadashi INABA, Hiroki WATANABE and Hiroshi OHE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. H. Watanabe)

Cinoxacin (GINX) was administered twice a day for 7 consecutive days (400 mg×2/day) to 34 female patients suffering from acute simple cystitis. The overall clinical efficacy was excellent in 15 cases (94%) and moderate in one case (6%) according to the criteria for clinical evaluation by the UTI committee. The efficacy was not determined in 18 cases.

Bacteriological examination revealed 11 cases of single infection by *E. coli*, 2 cases of single infection by *P. cepacia* and *S. epidermidis* and one case of single infection by *S. sunguis*. MIC of *E. coli* ranged from 3.13 to 6.25 μg/ml. MIC of *P. cepacia* was 3.13 μg/ml and MIC of *S. epidermidis* more than 100 μg/ml. All the strains were eradicated with the efficacy of 100%.

There was no relapse of acute simple cystitis in 16 cases after 7 days treatment of GINX. No serious side effects were recognized except for slight general fatigue and heart burn in 2 cases.

It was thus concluded that GINX is clinically effective and safe for acute simple cystitis caused by *E. coli* and *P. cepacia*.

Key words: Acute simple cystitis, Cinoxacin

緒 言

Cinoxacin (以下 GINX) は、Eli Lilly 社 (USA) で開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤の一つであり、化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

GINX はグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示し、殺菌的に作用する。内服後速やかに吸収され、投与量に比例した高い血中濃度と腎内濃度を示す。大部分が活性のまま腎から尿中へ排泄され、高い尿中濃度が長時間持続することが、基礎的研究により確認されている¹⁻³⁾。

国内では、1984年2月以降、経口剤として塩野義製薬株式会社から Cinobact® の名称で発売され、尿路感染症に臨床投与されている。

今回、私たちは最近経験した女子急性単純性膀胱炎に対する GINX の治療効果を UTI 基準に従って評価し、同時に原因菌の同薬剤に対する感受性を検討した。更に同薬剤の安全性及び経過観察期間中の再発の有無について検討したので報告する。

対 象

1983年6月より1984年12月までに、京都府立医科大

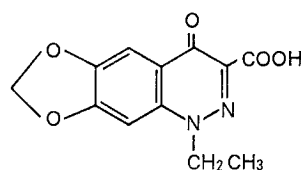


Fig. 1. Structure of cinoxacin

学附属病院泌尿器科で治療した女子急性単純性膀胱炎患者中、CINX 投与症例 34 例を対象とした。そのうち 16 例は UTI 薬効評価基準の患者条件、すなわち 1)年齢・性：16歳～70歳未満の女性、2)症状：自覚症状として排尿痛を有するもの、3)膿尿：投薬前膿尿 $\geq 10^6$ コ/hpf、4)菌数：投薬前生菌数 $\geq 10^4$ コ/ml、5)発症日 発症よりの経過が 2 週間以内のもの、という 5 つの条件に合致した。残る 18 例はそれらの患者条件を十分に満たしていなかったが、安全性についての検討が可能であった。年齢は 18 歳から 79 歳、平均 34.8 歳であった。

方 法

CINX 200 mg (1 カプセル) を 1 日 800 mg 2 回分服で、7 日間連日経口投与した。他剤の併用は行わないことを原則としたが、少数例では整腸剤が併用された。その他多少とも薬効を左右すると思われる他の薬剤の併用は行わなかった。

投与前後の自覚症状、膿尿、細菌尿に対する効果、総合臨床効果及び細菌学的効果を、UTI 薬効評価基準に従って判定した。ただし、効果判定の時期は 7 日間連日投与後を原則とした。再発に関しては、薬剤投与終了後 7 日目の膿尿及び細菌尿を指標とし、膿尿

(±) 以下、かつ細菌尿中生菌数 $< 10^3$ コ/ml の場合を再発なし、それ以外を再発ありと判定した。

薬剤投与前後の尿から分離された細菌の CINX に対する薬剤感受性を、MIC によって検討した。MIC は日本化学療法学会標準法 (接種菌量 10^6 コ/ml) に従って測定した。

副作用を検討するために、全症例について自覚症状、22 例について末梢血の血球数、生化学検査値の推移を検討した。

結 果

UTI 薬効評価基準の患者条件に合致し、十分に薬効を評価しえた 16 症例の一覧を、Table 1 に示した。自覚症状、膿尿及び細菌尿に対する効果、及びこれらの効果によって判定された総合臨床効果を Table 2 に示した。

自覚症状に対しては、消失 16 例 (100%) であった。膿尿に対しては、正常化 15 例 (94%)、不変 1 例 (6%) であった。細菌尿に対しては、陰性化 16 例 (100%) であった。総合臨床効果としては、著効 15 例 (94%)、有効 1 例 (6%) であった。

Table 3 に尿から検出された細菌の頻度と細菌学的効果を示した。今回の症例はいずれも単独感染であ

Table 1. Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with cinoxacin (CINX)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteria			Evaluation**	Side effect
				Dose mg × /day	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC		
1	20	F	A.S.C.	400×2	7	±	±	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
2	18	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
3	36	F	A.S.C.	400×2	7	+	±	<i>S. sanguis</i>	$10^4 \leq$?	Excellent	-
4	53	F	A.S.C.	400×2	7	+	±	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
5	64	F	A.S.C.	400×2	7	±	±	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	6.25	Excellent	-
6	47	F	A.S.C.	400×2	7	±	±	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
7	21	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
8	61	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>S. epidermidis</i>	$10^4 \leq$	200	Excellent	-
9	20	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	6.25	Moderate	-
10	32	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>P. cepacia</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
11	32	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>P. cepacia</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
12	20	F	A.S.C.	400×2	7	±	+	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	6.25	Excellent	-
13	25	F	A.S.C.	400×2	7	±	±	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	6.25	Excellent	-
14	20	F	A.S.C.	400×2	7	±	±	<i>S. epidermidis</i>	$10^4 \leq$	200<	Excellent	-
15	50	F	A.S.C.	400×2	7	+	+	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$	3.13	Excellent	-
16	38	F	A.S.C.	400×2	7	+	±	<i>E. coli</i>	$10^4 \leq$?	Excellent	-

A.S.C.: acute simple cystitis

* Before treatment
After treatment

** UTI: Criteria by UTI committee

Table 2. Overall clinical efficacy of CINX in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	15		1							16 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		16 (100%)									Case total 16
Efficacy on pyuria		15 (94%)						1 (6%)			
		Excellent		15 (94%)			Overall effectiveness rate 16/16 (100%)				
		Moderate		1 (6%)							
		Poor									

Table 3. Bacteriological response to cinoxacin (CINX) in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	11	11 (100%)	0
<i>P. cepacia</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. sunguis</i>	1	1 (100%)	0
Total	16	16 (100%)	0

* Persisted: regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response in cinoxacin (CINX) treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^6 cells/ml	not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>				6/6	4/4							1/1	11/11
<i>P. cepacia</i>				2/2									2/2
<i>S. epidermidis</i>									2/2				2/2
<i>S. sunguis</i>												1/1	1/1

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

った。16株中 *E. coli* が最も多く11株 (69%)を占め、*P. cepacia* が2株 (13%), *S. epidermidis* が2株 (13%), *S. sunguis* が1株 (6%)であった。CINX 投与後全例において細菌は消失し、菌交代はなかった。

原因菌の MIC 分布を Table 4 に示した。 *E. coli* 11株の MIC は6株において $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、

4株において $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。残る1株のMICは不明であった。 *P. cepacia* 2株の MIC はいずれも $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。 *S. epidermidis* 2株の MIC は200またはそれ以上であった。 *S. sunguis* の MIC は測定しなかった。

副作用としては、CINX 投与中、自覚的に何らか

の異常を訴えた症例は34例中2例(6%)あったが、それらは軽度の全身倦怠感及び胸やけのみであり、投薬の中止を必要とするような副作用は認められなかった。また、22例において CINX 投与前後に末梢血の血球数、生化学検査を施行したが、いずれも全例において異常は認められなかった。

評価の対象となった12例において再発はみられなかった。

考 察

キノロンカルボン酸系抗菌剤である CINX は、グラム陰性桿菌に強い抗菌性を有し、体内で大部分が代謝を受けず活性のまま腎から尿中に排泄されるので、尿路感染症の治療に有効であることが確認されている。

今回、34例の女子急性単純性膀胱炎患者に1日量を800 mg として7日間連日投与し、CINX の有用性について検討した。そのうち16例においては、UTI 薬効評価基準に従って薬効を判定し、安全性・再発の有無についても検討した。しかし、残る18例においては、本薬剤の安全性についてのみ検討が可能であった。

その結果、前述したごとく総合臨床効果上の有効率は100%であり、満足すべき成績であった。和志田ら⁴⁾が1日量400 mg として CINX を7日間投与した9例の本疾患に対する治療効果も、有効率100%であった。今回、私たちは1日量を800 mg と倍量に増加したが、果たして同様の好結果を得たのは納得できるところである。

再発に関して、大川ら⁵⁾は400 mg/日、7日間投与で10例中再発1例、和志田ら⁴⁾は400 mg/日、7日間投与で9例中再発なしと報告している。今回私たちが800 mg/日、7日間投与によって12例中1例も再発を認めなかったことからみると、本投与方法では十分に再発を予防できるものと思われる。

CINX の1日投与量を800 mg を増加しても、34例中2例(6%)に軽度の全身倦怠感あるいは胸やけを認めた以外、特に副作用を認めなかったことは、本薬剤の安全性を確認したものといえよう。

E. coli 10株を対象とした CINX の MIC は3.13 µg/ml あるいは6.25 µg/ml、*P. cepacia* 2株に対する MIC は3.13 µg/ml と低く、CINX の高い尿中濃度を考えれば、やはり細菌学的効果は臨床上十分満足すべきものであった。

結 語

34例に対する投与効果より、*E. coli* や *P. cepacia* を起炎菌とする急性単純性膀胱炎に対して、CINX は副作用の少ない有効な薬剤であることがわかった。

文 献

- 1) 神木照雄・山田秀雄：Cinoxacin の臨床第一相試験。Chemotherapy 28: 104~123, 1980
- 2) Ohkawa M, Sugata T, Sawaki M, Okasho A, Kuroda K and Yamada H: Pharmacokinetics of cinoxacin in normal volunteers and patients with impaired renal function. J Antimicrob Chemoth 8: 447~451, 1981
- 3) 木村 哲・実川正道・田崎 寛：Cinoxacin に関する基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 28: 178~186, 1980
- 4) 和志田裕人・神野浩彰・伏見 登：急性単純性膀胱炎(女性)に対する Cinoxacin の使用経験。泌尿紀要 27: 983~998, 1981
- 5) 大川光央・菅田敏明・岡所 明・三崎俊光・黒田恭一・小坂哲志・打林忠雄：尿路感染症に対する Cinoxacin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28: 242~255, 1980

(1985年5月21日受付)