

慢性尿路性器感染症における Cinoxacin 長期維持療法

名古屋市立東市民病院泌尿器科（副院長：山崎 巖）

林 祐太郎・寺 尾 暎 治・山 崎 巖

STUDY OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY
OF LONG-TERM CINOXACIN THERAPY FOR
CHRONIC URO-GENITAL ORGAN INFECTION

Yutaro HAYASHI, Eiji TERA0 and Iwao YAMASAKI

From the Department of Urology, Higashi Municipal Hospital

(Chief: Dr. I. Yamasaki)

Thirtyfive patients with chronic simple and complicated urogenital organ infections were treated with 400 mg/day Cinoxacin for 60 to 284 days. The effects were judged according to improvements of subjective symptoms, bacteriuria and pyuria before and after the complete administration.

Overall clinical efficacy in 35 cases with urogenital organ infections was estimated as excellent: 54%, good: 26%, poor: 17%, and effectiveness rate: 80%. The clinical effectiveness rate in 12 cases of chronic simple urinary tract infection was 100%, and in 14 cases of chronic complicated urinary tract infections was 64%, and in 6 cases of chronic prostatitis the rate of effectiveness was 83%. No recurrence was observed during the treatment. No side-effects or toxicity were seen. Accordingly long-term Cinoxacin therapy seems to be useful in preventing recurrence in chronic infections encountered in the department of urology.

Key words: Long-term therapy, Cinoxacin, Chronic Urogenital organ infections

緒 言

化学療法剤の発展に伴い尿路感染症の治療は目覚ましい発達を遂げ、当初の第1世代より第2, 第3世代へと進展の様相を示した。それにもかかわらずわれわれは感染の再発を繰り返す患者、また難治性の慢性感染例にしばしば遭遇し当惑させられることも多い。

今回慢性膀胱炎患者で再発をくり返す患者、慢性腎盂腎炎、非淋菌性尿道炎や慢性前立腺炎の患者に対し再感染又は再発を防止する目的で CINOX を長期間投与し、その予防効果および副作用について検討した。

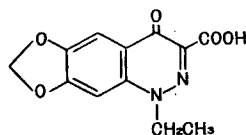


Fig. 1. Cinoxacin の化学構造式

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 (Fig 1)。本剤はグラム陰性菌に殺菌的に作用し経口的投与後速やかに高い血中濃度が得られ、更にその大部分が未変化のまま腎より排泄され、高い尿中濃度がしかも長時間持続するなどの特徴を有する¹⁾。

本剤の1日最高投与量は 800 mg で従来の同系統薬剤の1日最高投与量が Nalidixic acid (NA) 400 mg, piromidic acid (PA) 300 mg, pipemidic acid (PPA) 2,000 mg などに比較して如何にも少量投与量であり、このことが長期間投与に対する副作用発現の可能性の少ない理由であり、また他方1日2回（朝・夕食後）投与は高齢患者や自・他覚的症狀の少ない場合においても、のみ忘れることが少ない投与方法と考えるので本剤は長期維持療法に適した薬剤といえる。

対象および投与方法

対象は1985年6月より1986年3月までの10カ月間に名古屋市立東市民病院泌尿器科を受診した慢性尿路性

Table 1. Clinical summary of patients treated with 400 mg Cinoxacin per day.

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Ryuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose g×/day	Total Route amount (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	74 F	慢性膀胱炎	無	A	400×180	72	180	+	—	10 ⁴	200	著効	著効	—	副作用なし著効例
2	85 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×90	36	90	+	—	—	3.13(卅)	著効	著効	—	
3	35 F	慢性膀胱炎	無	A	400×60	24	60	+	—	10 ⁵	3.13(卅)	有効	著効	—	女子の再発性膀胱炎に対し長期投与例で期待可
4	27 F	慢性膀胱炎	無	A	400×90	36	90	+	—	10 ⁷	3.13(卅)	有効	有効	—	同上
5	38 F	慢性膀胱炎	無	A	400×90	36	90	+	—	10 ⁷	3.13(卅)	有効	著効	—	同上
6	30 F	慢性膀胱炎	無	A	400×112	44.8	112	+	—	10 ⁴	3.13(卅)	有効	有効	—	女子膀胱炎再発化の予防としての長期投与例で効果期待可
7	62 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×194	77.6	194	+	—	10 ⁴	(卅)	有効	有効	—	
8	70 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×260	104	260	+	—	—	—	著効	著効	なし	
9	55 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×207	80.8	207	+	—	—	—	著効	著効	なし	
10	67 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×267	106.8	267	+	—	—	—	有効	有効	なし	
11	54 F	慢性膀胱炎	無	G-4	800×14	78.0	171	+	—	10 ⁷	卅	著効	著効	なし	
12	61 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×187	118.6	284	+	—	—	—	無効	無効	なし	投与開始時菌陰性で、投与後炎症所見の増悪をみずも菌尿陰性
13	71 F	慢性膀胱炎	無	G-4	400×126	50.4	126	+	—	10 ⁴	3.13(卅)	著効	有効	なし	女子の慢性膀胱炎再発化に対し、長期投与にて再発予防効果期待
14	71 M	慢性膀胱炎	無	G-4	400×195	78.0	195	+	—	10 ⁵	(卅)	著効	著効	—	
15	41 M	慢性膀胱炎	無	G-4	400×282	92.8	282	+	—	—	—	著効	著効	なし	
16	64 M	慢性膀胱炎	無	G-4	400×197	78.8	197	+	—	—	—	著効	著効	なし	
17	71 M	慢性膀胱炎	無	G-4	400×199	79.6	199	+	—	—	—	著効	著効	なし	
18	80 M	慢性膀胱炎	無	G-4	800×14	70.4	162	+	—	10 ⁷	卅	著効	著効	なし	

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	Treatment		Duration (day)	Symptoms*	Ryuzi*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				U.T.I. group	Dose g×/day				Species	Count	MIC	UTI	Dr		
19	81 M	慢性膀胱炎	無	G-4	800×10	80.4	191	+	大腸菌	10 ⁶	(#)	—	著効	—	投与前に存在していた菌は特 に投薬後を通じて大まき変化を みせず
20	68 M	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	無	G-4	400×186	78.4	186	+	—	—	—	—	著効	なし	
21	67 M	慢性尿道炎 前立腺肥大症	無	G-4	400×147	53.4	147	+	大腸菌	10 ⁷	3.13(卅)	—	有効	—	前立腺肥大症に合併した膀胱炎 の菌を予防としての長期投与で 有効
22	78 M	慢性尿道炎 前立腺肥大症	有	G-1	400×158	53.2	158	+	腸球菌	10 ⁶	(#)	—	有効	—	
23	69 M	慢性尿道炎 前立腺肥大症	有	G-4	400×179	71.6	179	+	腸球菌	10 ⁶	(-)	—	無効	—	起炎菌は細菌菌で感受性(-)だ か長期投与を試みた。菌は消失 せず
24	88 M	慢性尿道炎 前立腺肥大症	有	G-5	400×184	53.6	184	留置カテー テル投与中	Shigella Flex- neri (-) 〆 〆 〆	10 ⁷	—	—	無効	なし	
25	74 M	慢性尿道炎 前立腺肥大症	有	CG-4	400×180	72	180	10~15 12Wまで 10~20	シロバクテ リア	200	200	—	無効	—	副作用は認めないが無効例
26	66 M	慢性尿道炎 前立腺肥大症	無	G-2	400×188	55.2	188	+	多形菌	10 ⁶	(+)	—	やや有効	なし	
27	31 M	慢性前立腺炎	無	D	400×90	36	90	+	大腸菌	10 ⁴	3.13(卅)	—	有効	著効	—
28	44 M	慢性前立腺炎	無	D	400×141	56.4	14	+	腸球菌	10 ⁵	(-)	—	無効	—	慢性前立腺炎の腸球菌菌株例も 無効例
29	31 M	慢性前立腺炎	無	D	400×126	50.4	126	+	腸球菌	10 ⁵	3.13(卅)	—	有効	有効	慢性前立腺炎に対し長期投与で 急性化予防期待出来る
30	48 M	慢性前立腺炎 前立腺結石	無	G-4	800×14	78.4	182	+	大腸菌	10 ⁷	—	—	著効	なし	
31	57 M	慢性前立腺炎 膀胱頸硬化症	無	G-4	800×14	70.4	162	+	—	10 ⁷	—	—	著効	なし	
32	48 M	慢性前立腺炎	無	D	800×81	102	224	+	—	10 ⁶	—	—	著効	なし	
33	70 F	慢性腎盂腎炎	無	G-3	400×90	36	90	+	大腸菌	10 ⁷	1.56	—	著効	—	
34	86 F	慢性腎盂腎炎 両側腎皮質膿瘍	有	G-1	400×180	52	180	+	—	10 ⁷	>200	—	無効	—	カテーテルに伴う感染経路に対し 長期投与にて期待不可能
35	87 M	非淋菌性尿道炎	無	D	400×90	36	90	+	大腸菌	10 ⁷	3.13(卅)	—	無効	有効	慢性尿道炎に対し長期投与で急 性化予防出来る

* Before treatment

* After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr : Dr's evaluation

器感染症患者35例である (Table 1)。その内訳は慢性膀胱炎19例, 慢性尿道膀胱炎7例, 慢性前立腺炎6例, 慢性腎盂腎炎2例, 非淋菌性尿道炎1例の計35例で, 年齢は27歳~85歳 (平均58.1歳) でそのうち60歳以上は20例 (57%) である (Table 2)。性別は男性20例, 女性15例であった (Table 2)。対象35例のうち単純性感染例は18例, 基礎疾患を有する複雑性感染例17例であり, その基礎疾患としては前立腺肥大症10例, 神経因性膀胱2例, 膀胱腫瘍2例, 前立腺結石1例, 外尿道口肉息1例, 膀胱頸部硬化症1例, 尿管皮膚瘻1例 (重複例を含む) であった (Table 3)。そのうちカテーテル設置例は5例である。

CINX はシノバクトカプセル 200 mg (塩野義製

Table 2. 性・年齢別分布。

年 齢	男	女	合 計
20~29	0	1	1
30~39	3	4	7
40~49	4	0	4
50~59	1	2	3
60~69	5	3	8
70~79	4	4	8
80~85	3	1	4
合 計	20	15	35
平均±SD	60.0±16.7	55.6±17.7	58.1±17.3

Table 3. 基礎疾患別症例数。

疾 患 名	症例数	基 礎 疾 患
慢性膀胱炎	26	
単 純 性	12	前立腺肥大症 10
複 雑 性	14	神経因性膀胱 2
		膀胱腫瘍 2
		外尿道口肉息 1
慢性前立腺炎	6	
単 純 性	4	
複 雑 性	2	前立腺結石 1
		膀胱頸部硬化症 1
慢性腎盂腎炎	2	
単 純 性	1	
複 雑 性	1	尿管皮膚瘻 1
非淋菌性尿道炎	1	
合 計	35	

Table 4. 投与期間別症例数。

投 与 期 間	例 数
60~100日	7
101~120	1
121~140	5
141~160	8
161~180	6
181~200	7 (8)
201~284	6 (5)
合 計	35 (8)
平均±SD	161.8±54.4

薬) を用い, 1回 200 mg| カプセル, 1日 2回, 朝夕食後投与 (1日 400 mg) とし, 投与期間は60日間以上とし最高 284 日間である。総投与量は 24 g より 113.6 g である。また CINX 投与開始時に尿中細菌が陰性であった症例は8例で, 菌陽性例は27例である。

35例の慢性尿路性器感染症に CINX を投与して, その臨床効果と共に CINX 長期投与例における副作用発現の有無について観察した。

臨床効果判定は臨床症状のほか菌および膿尿消失を指標として判定した。UTI評価基準に準じて CINX

Table 5. 疾患別臨床効果。

疾 患 名	症例数	効 果 判 定 (有効率)	
		著効 + 有効	やや有効 + 無効
慢性膀胱炎	26	21 (81%)	5
単 純 性	12 (8+4)	12 (100%)	0
複 雑 性	14 (6+8)	9 (64%)	(1+4) 5
慢性前立腺炎	6	5 (83%)	1
慢性腎盂腎炎	2	1	1
非淋菌性尿道炎	1	1	0
合 計	35	28 (80%)	7 (20%)

Table 6. 細菌尿と臨床効果。

投与前の 尿中細菌	臨 床 効 果				合 計 [有効率]
	著 効	有 効	やや有効	無 効	
陽 性	13	8	1	5	27 (78%)
陰 性	6	1	0	1	8 (88%)
合 計	19 (54%)	9 (26%)	1 (3%)	6 (17%)	35 (100%)

Table 7. 尿中細菌の消長。

菌 名	投与前 例 数	投 与 後	
		消 失	存続 or 菌交代
大 腸 菌	16	16	0
ブドウ球菌	4	4	0
緑 膿 菌	3	0	3
腸 球 菌	2	1	1
クレブシエフ	1	1	0
シトロバクター	1	1	1
プロテウス	1	1	0
合 計	28	24	5

Table 8. 尿中細菌の消長 (投与後細菌存続 or 菌交代の3症例)。

Pt.	Age	Sex	投 与 前	(投与中) → 投与後
No. 24	83	M	K. pneumoniae Pseudomonas	Pseudomonas
No. 25	74	M	シトロバクター	(ブドウ球菌) → 緑膿菌
No. 28	44	M	腸 球 菌	腸 球 菌

投与により尿中細菌の消失の有無，尿中膿球は400倍率で1視野に0～5を（－），6以上を（＋）とした．投与前，中，後の細菌および膿球の推移および臨床症状を加味した総合的考察より著効，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，来院毎に自・他覚的副作用の有無を確認すると共に投与前，中，後に血液一般検査，生化学的および尿検査をおこない臨床検査におよぼす影響について検討した．

成 績

対象とした35例の背景，日数および臨床効果などについては一括して Table 1 に示した．疾患別臨床効果を Table 5 に示した．慢性膀胱炎26例（尿道膀胱炎を含む）のうち単純性慢性膀胱炎12例については，著効8例，有効4例であり，有効率（著効＋有効）は100％であった．慢性複雑性膀胱炎では14例中著効6例，有効3例，やや有効1例，無効4例で有効率64％である．慢性膀胱炎全体としては有効率81％である．慢性前立腺炎は6例中著効4例，有効1例，無効1例で有効率83％である．前立腺結石，膀胱頸部硬化症に伴う複雑性感染の2例は共に著効例であった．慢性腎盂腎炎は単純性感染の1例は著効，尿管皮膚瘻の複雑性感染例は無効であった．非淋菌性尿道炎は有効例で

ある．

CINX 投与前に尿中細菌が陽性であった27例中著効13例，有効8例，やや有効1例，無効5例で有効率78％（21例）であり，また尿中細菌陰性である8例中著効6例，有効1例，無効1例で有効率88％（7例）である．また細菌陽性，陰性あわせて著効19例（54％），有効9例（26％），やや有効1例（3％），無効6例（17％）で全体として有効率80％（28例）となっている（Table 6）．

尿中細菌の消長については（Table 7, 8），大腸菌16例，ブ菌4例，変形菌1例は全例ともに消失，緑膿菌3例は菌消失をみず，全く無効である．腸球菌2例は1例に菌消失をみている．症例 No. 24 の *Klebsiella pneumoniae* と緑膿菌混合感染例では5週後 *Klebsiella* の消失をみるも *Pseudomonas* はそのまま残存している．症例 No. 25 のシトロバクター感染例は12週目ブ菌へ，更に25週目に *Pseudomonas* へと菌交代現象をおこし，無効例である．また症例 No. 28 の腸球菌感染例はそのまま腸球菌の残存をみる無効例である．

臨床検査については投与前，後に測定された結果を一括して Fig. 2 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全例に認められなかった．

副作用は35例全例に特記すべき所見なく，全例とも

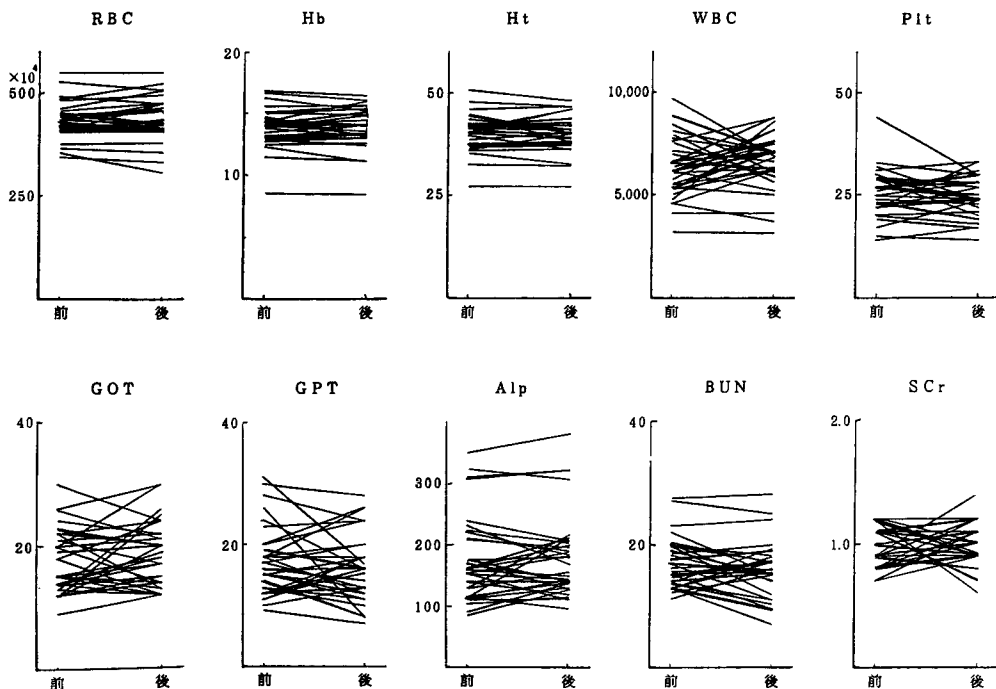


Fig. 2. 臨床検査成績

服薬を中止することなく長期間の投与に耐えた。

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でも高率を占め（約30%）⁹⁾、この種の感染症は慢性的であり、かつまた持続的であり、さらには反復性であるのが特徴である。その治療はまず第一に基礎疾患の除去にある⁹⁾のはいうまでもないが、いろいろな理由により基礎疾患の根本的改善の望みえない症例も少なくない。さらに泌尿器科領域では加速的高齢化社会への移行に伴い、高齢患者の急激な増加がこの傾向に拍車をかけている。今回カテーテル設置例の5例（13%）も一応その傾向を、また60歳以上の症例が20例（57%）を占めるのもその趨勢を示唆するものである。特にカテーテル設置例では常に尿路感染の機会にさらされており、抗菌剤を投与して細菌尿を改善しても投与中止後再発することは日常茶飯事といってもよい。このような症例に対しては一次的に化学療法を行なったのち、残存している感染の予防を目的として長期間に及ぶ抗菌剤の投与形式をとる長期維持療法もやむをえない。短期間投与で一時的に細菌の増殖を抑制しても薬剤を中止すると細菌が再び増殖するからである。もともと抗菌剤を長期間投与するということは決して好ましい治療形態とはいえないが、一方発熱や膿尿増強などの症状を伴う急性増悪の予防を行なうことも临床上重要である。

また一面基礎疾患を有する複雑性尿路感染症でなくとも、殊に女子の増殖性または化生性病変を伴う単純性慢性膀胱炎や慢性腎盂腎炎が疲労、寒冷、性交等の誘因のもとに急性化を繰り返す臨床例に遭遇し、その再発予防に苦慮することも多いものである。この際に複雑性慢性尿路感染症と同じように長期維持療法を行なうこともまた余儀ない処置、しかるべき対策かと考えられる。更に細菌感染を繰り返す慢性前立腺炎においても、細菌感染を改善しえたあとに長期にわたり感染予防を必要とする症例も数多い。

さてこれらの場合に用いられる薬剤は 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耐性菌出現が少なく、⑥投与量および投与回数が少ないことなどが必要条件と考えてよい。CINX がグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを持ち、尿中濃度も高く、しかも副作用も少ないので、これらの諸条件を満たす薬剤と考えられるが、比較的短期間使用報告が多く¹⁾、最近ようやく長期使用報告例も増えてきた⁴⁻¹⁰⁾。

そこでわれわれは名古屋市長東市民病院泌尿器科受

診中の慢性尿路性器感染症患者に対して原則として60日間以上の長期間 CINX 400 mg を投与してその有効性および安全性を検討した。対象とした症例は既に初期または一次治療として他剤または CINX 800 mg の投与を受けているため尿中細菌は陰性のものもあり、35例中8例（23%）は陰性例である。また患者の経過が慢性化という特性上自覚的症狀が乏しいが臨床効果の判定は膿尿、尿中細菌の消失を指標とし、これに併せて臨床症状を加味する総合判定とした。主治医判定による有効率は慢性単純性膀胱炎では100%（12/12例）、慢性複雑性膀胱炎では64%（9/14例）、慢性前立腺炎では83%（5/6例）、慢性腎盂腎炎では50%（1/2例）、非淋菌性尿道炎では100%（1/1例）である。慢性単純性膀胱炎の100%は期待通りとしても、慢性前立腺炎の83%は満足すべき成績であると思う。また慢性複雑性膀胱炎の64%はカテーテル設置例4例の有効率25%（1/4例）は決して芳しい成績とはいえないが、カテーテル無設置例の複雑性膀胱炎11例（前立腺肥大症、神経因性膀胱などの基礎疾患例）では、有効率82%（9/11例）で経口剤としては高い有効率と考えられる。慢性腎盂腎炎2例のうち大腸菌感染の単純感染例は著効であるが、尿管皮膚瘻によるカテーテル設置例では *Pseudomonas* 感染で無効である。慢性化の経過を辿った大腸菌感染の非淋菌性尿道炎は有効であった。

CINX はグラム陰性菌に広いスペクトルを有するが、われわれの症例ではブ菌感染の慢性単純性膀胱炎の症例 No. 1、膀胱腫瘍と前立腺肥大症の基礎疾患を持つ慢性複雑性前立腺炎の症例 No. 18、前立腺結石の基礎疾患を持つ慢性複雑性前立腺炎の症例 No. 31、また単純性前立腺炎の症例 No. 32 は全例とも菌消失をみた著効例であった。

従来長期維持療法として期待された薬剤はサルファ剤や nalidixic acid があったが耐性菌や副作用の点でこれに代わる薬剤の出現が望まれていた。CINX は高い尿中濃度が維持され、通常期間の投与で副作用の少ないこと¹⁰⁾などから長期間投与の検討薬剤に選定したものである。

副作用は最短60日間、最長284日間、最高投与量113.6g という長期投与にもかかわらず、胃腸剤との併用とはいえ全例に何らの訴えもなく、また血液検査、生化学的検査にも特に異常値を示す所見は得られなかった。長期維持療法に期待通りの希望がもてた。さらに高齢者が多数（60歳以上20例57%）その対象となっていたにもかかわらず1例も副作用のなかったことは特筆すべきことといつてよい。

以上の結果から尿路の再発を繰り返す慢性単純性感染症或は基礎疾患を有する慢性複雑性感染症、または慢性腎盂腎炎、非淋菌性尿道炎に対して再発予防ないし急性増悪予防を目的として CINX を長期維持療法として投与した結果、本剤は安全かつ有用と考えられた。

ま と め

1. 慢性単純性尿路感染症14例、慢性複雑性尿路感染症15例、慢性前立腺炎6例計35例に CINX 400 mg を長期投与して有効性および安全性を検討した。

2. 膿尿は尿中細菌の消長と臨床症状との総合判定による臨床効果は、慢性単純性尿路感染症14例のうち有効率は100%、慢性複雑性尿路感染症に対する有効率は60% (9/15例)、慢性前立腺炎に対する有効率83% (5/6例)である。全例に急性増悪を認めなかった。

3. 副作用は全例に認めなかった。また臨床検査値に対する影響も認めなかった。

4. 以上の結果から泌尿性器的慢性感染症の再発予防および急性増悪予防に CINX の長期間投与は安全かつ有用と考えられた。

文 献

- 1) CINOXACIN 論文特集号：Chemotherapy 28：(S-4), 1980

- 2) 多田 茂・ほか：三重大学泌尿器科に於ける1968年～1979年の12年間の外来患者の臨床総計。泌尿紀要 26：1001～1107, 1980
- 3) 土井達朗・西浦常雄：尿路感染症。腎と透析 12：155～163, 1982
- 4) 上山秀麿：慢性複雑性尿路感染症に対する Cinoxacin の長期投与について。泌尿紀要 30：849～855, 1984
- 5) 河田幸道・ほか：複雑性尿路感染症に対する維持療法の意義と治療後の経過に関する検討 (Cinoxacin を用いた検討)。Chemotherapy 32：633～645, 1984
- 6) 松本純一・山崎義久・加藤雅史・多田 茂：外来慢性尿路感染症患者に対する Cinoxacin (Cinobact®) の長期投与について。泌尿紀要 31：895～900, 1985
- 7) 斎藤典章・天野正道・田中啓幹：複雑性尿路感染症に対する Cinoxacin 長期投与による臨床効果と副作用の検討。西日泌尿 46：1205～1210, 1984
- 8) 目時利林也・ほか：泌尿器科慢性感染症における Cinoxacin 長期間投与例の検討。西日泌尿 47：989～999, 1984
- 9) 夏目 紘・山本雅憲・金井 茂・安藤貴文：泌尿器科術後症例に対する Cinoxacin 長期投与時の有効性と安全性の検討。西日泌尿 47：1555～1560, 1985
- 10) 熊沢浄一：Cinoxacin の副作用—各種尿路感染症906例の検討。Chemotherapy 28 (S-4)：368～376, 1980

(1986年10月26日迅速掲載受付)