

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京都市立病院泌尿器科
上 山 秀 磨LONG-TERM CINOXACIN THERAPY FOR CHRONIC
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Hidemaro UYAMA

From the Department of Urology, Kyoto City Hospital

Twenty-two patients with chronic complicated urinary tract infections were treated with 400 to 1,200 mg/day cinoxacin for 2 to 12 months. Assessment of drug efficacy was based on monthly urinalysis. Clinical response rates were "excellent" in 32.3%, "good" in 27.9%, and "poor" in 39.8% of the participants. Overall effective rate reached 60.2%. No cases of side-effects or toxicity were seen. Long-term cinoxacin therapy is both safe and effective in the treatment of chronic complicated urinary tract infections.

Key words: Long-term therapy, Cinoxacin, Chronic urinary tract infections

はじめに

慢性複雑性尿路感染症は、その治療および管理について、われわれ泌尿器科医を日常悩ませている疾患のひとつであるが、これを放置しておけば腎機能障害をひきおこす可能性もあり、適切な処置を施す必要がある。疾患の性質上完治は望めないため、治療は感染の増悪・再燃を防止する目的で、抗菌剤を長期間投与することが多い¹⁾。

従来、この目的でサルファ剤やナリジクス酸などの抗菌剤が使用されてきたが、今回、米国 Eli Lilly 社で開発され、最近わが国では塩野義製薬株式会社から発売された cinoxacin (以下 CINX と略す) を、慢性複雑性尿路感染症患者に対して長期間投与し、その臨床効果および安全性について若干の検討をおこなったので報告する。

CINOXACIN について

CINX は、従来から尿路感染症に対して使用されている nalidixic acid や pipemidic acid と類縁の構造をもつ薬剤である (Fig. 1)。本剤はグラム陰性

菌に対して抗菌力を有し、経口投与後はすみやかに高い血中濃度を示す。そして、その大部分は代謝をうけることなく腎から排泄され、高い尿中濃度がえられる^{2,3)} ので、尿路感染症に対して有用な薬剤と考えられる。事実、これまでに急性単純性尿路感染症については多くの報告がおこなわれ、その有用性が高く評価されている^{4-6,9)}。

対象および投与法

対象となったのは、京都市立病院泌尿器科の外来患者のうち、慢性複雑性尿路感染症と診断された患者22例である。内訳は、男性19例、女性3例、年齢分布は48~87歳 (平均年齢72.9歳)、感染部位別では、上部尿路感染症が2例、下部尿路感染症が20例 (うちカテ

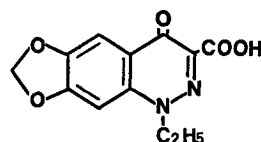


Fig. 1. Chemical structure of cinoxacin

Table 1. Patients' profile

Case / Age / Sex	Diagnosis U C	Catheter route	U T I group	Dose (mg/day)	Duration (days)	Side effects
1 70 M	CCC BPH	(+) urethra	G-1	600 1,200	238 113	(-)
2 73 M	CCC BPH, DM	(+) urethra	G-1	600 1,200	196 176	(-)
3 75 M	CCC BPH	(-)	G-2	600 800	14 180	(-)
4 77 F	CCC BD	(-)	G-4	600 800	284 49	(-)
5 58 M	CCC NB	(-)	G-4	400 800	147 189	(-)
6 76 M	CCC NB	(+) cystostomy	G-1	600 800	140 161	(-)
7 70 M	CCC DM, NB	(+) urethra	G-1	600 1,200	113 167	(-)
8 74 M	CCC BPH	(-)	G-4	600	133	(-)
9 80 M	CCC NB	(-)	G-4	600	259	(-)
10 67 M	CCC BPH	(-)	G-4	600	71	(-)
11 73 M	CCC BPH	(-)	G-4	600 800	46 147	(-)
12 72 M	CCC BT (partial Cx)	(+) urethra	G-1	600 1,200	84 103	(-)
13 79 M	CCC BPH	(-)	G-4	1,200 600	28 129	(-)
14 78 M	CCC BPH	(-)	G-4	800 600	79 60	(-)
15 69 M	CCC NB	(+) urethra	G-1	400 800	60 70	(-)
16 78 M	CCC BPH	(-)	G-2	1,200	73	(-)
17 81 M	CCC BPH	(+) urethra	G-1	1,200	133	(-)
18 54 M	CPN rt. KS	(-)	G-3	600 1,200	84 56	(-)
19 48 M	CPN bil. KS	(-)	G-3	600 1,200	14 91	(-)
20 72 F	CCC NB	(+) urethra	G-1	400	105	(-)
21 87 M	CCC US	(-)	G-4	800	70	(-)
22 80 M	CCC US	(-)	G-4	800	69	(-)

Abbreviations :

UC : underlying condition, CCC : chronic complicated cystitis,
 BPH : benign prostatic hypertrophy, DM : diabetes mellitus, BD : bladder diverticulum,
 NB : neurogenic bladder, BT : bladder tumor, Cx : cystectomy, CPN : chronic pyelonephritis,
 KS : kidney stone, US : urethral stricture

Table 2. Monthly change of pyuria

Months Pyuria	1	2	3	4	5	6	9	12
(-)	5	5	6	2	3	3	0	1
(±)	3	1	3	7	2	2	0	0
(+)	2	3	5	0	7	1	4	1
(++)	5	4	1	1	0	1	2	1
(+++)	12	9	6	6	2	5	3	2
Total	22	22	21	16	14	12	9	5

Table 3. Monthly response rate <G-1>

Months	1	2	3	4	5	6	9	12
Excellent	2	0	0	2	2	0	0	0
Good	2	2	4	0	3	2	2	1
Poor	4	6	4	5	2	4	3	2
Total	8	8	8	7	7	6	5	3

ーテル留置例は8例)となっている。

投与法は、CINX 200 mg カプセルを1日2～3回、1日量で400～1,200 mgを経口投与した。投与期間は69～372日(平均187.8日)である。

効果判定基準

尿路感染症に対する抗菌剤の短期間投与の場合は、UTI研究会による「UTI薬効評価基準」⁷⁾が定められており、これによって効果判定をおこなえばよいが、長期間投与の場合はいまだ基準が定められていない。そこで今回は、膿尿の変化を指標にして、その改善の度合いによって1カ月ごとに効果を判定することにした。なお、膿尿の程度は、UTI研究会の基準にしたがって、(+++), (++)、(+), (±), (-)の5段階に分類し、判定時(-)のものを正常化、2段階以上改善したものを改善、その他を不変とした。そして、臨床効果は、この膿尿に対する効果を参考にして、著効、有効、無効の3段階による判定をおこなった。

副作用については、患者に受診時ごとに問診をおこない、自覚症状の出現の有無をしらべた。いっぽう、定期的に採血をおこない、末梢血および血液生化学に

ついて異常値の出現の有無をチェックした。

細菌尿については、CINX投与前にすでに他の抗菌剤が投与されていた症例が多く、尿細菌培養で菌が検出された例が少なく、じゅうぶんな評価の対象とならなかったため、効果判定の際には細菌尿の変化は参考とするにとどめた。

成 績

全症例についてのプロフィールをTable 1に示す。

全症例をUTI研究会の分類によるUTI群別⁷⁾にみると、G-1(カテーテル留置症例)が8例、G-2(前立腺術後感染症)が2例、G-3(その他の上部感染症)が2例、G-4(その他の下部感染症)が10例となっている。以下このUTI群別に、1カ月から6カ月までは毎月、それ以後は3カ月ごとに12カ月まで、膿尿の変化を指標に効果判定をおこなった成績を順に示す。

全症例について、月ごとの膿尿の推移をまとめたものがTable 2である。膿尿が(-)になればCINXの投与を止めるため、6カ月をこえると投与症例は半減するが、いっぽう、膿尿の改善はほとんどみられな

Table 4. Monthly response rate <G-2>

Months	1	2	3	4	5	6	9	12
Excellent	0	0	1	0	0	0	0	0
Good	0	2	1	0	0	0	0	0
Poor	2	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	2	2	0	0	0	0	0

Table 5. Monthly response rate <G-3>

Months	1	2	3	4	5	6	9	12
Excellent	0	0	1	2	1	1	0	0
Good	1	0	1	0	1	0	0	0
Poor	1	2	0	0	0	0	0	0
Total	2	2	2	2	2	1	0	0

Table 6. Monthly response rate <G-4>

Months	1	2	3	4	5	6	9	12
Excellent	3	9	6	5	2	3	1	1
Good	5	1	1	0	3	0	1	1
Poor	3	1	3	2	0	2	2	0
Total	11	11	10	7	5	5	4	2

Table 7. Overall monthly response rates

Months	1	2	3	4	5	6	9	12	$\bar{M}$
Excellent	5/22 (22.7%)	9/22 (40.9%)	8/21 (38.1%)	9/16 (56.3%)	5/14 (35.7%)	4/12 (33.3%)	1/9 (11.1%)	1/5 (20.0%)	32.3%
Good	8/22 (36.4%)	4/22 (18.2%)	6/21 (28.6%)	0/16 (0.0%)	7/14 (50.0%)	2/12 (16.7%)	3/9 (33.3%)	2/5 (40.0%)	27.9%
Poor	9/22 (40.9%)	9/22 (40.9%)	7/21 (33.3%)	7/16 (43.7%)	2/14 (14.3%)	6/12 (50.0%)	5/9 (55.6%)	2/5 (40.0%)	39.8%

Table 8. Laboratory findings

Case No.	RBC		WBC		Hb		GOT		GPT		Al-P		BUN		CRN	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	552	540	7,100	7,400	13.2	14.0	32	20	16	4	173	155	11	9	0.9	1.1
2	462	564	8,100	8,500	13.9	14.2	43	43	56	29	67	106	21	31	1.7	2.3
3	365	405	6,000	5,800	12.1	12.6	30	23	12	16	57	59	11	20	1.3	1.3
4	341	351	4,000	4,400	10.7	11.2	24	25	15	12	85	84	10	16	0.8	0.9
5	467	471	3,700	3,400	13.9	13.3	24	22	22	24	76	73	21	19	1.3	1.2
6	473	474	4,500	4,400	14.2	14.0	29	19	12	13	64	50	15	16	1.3	1.2
7	343	360	3,200	4,600	10.9	11.3	25	46	22	28	104	109	45	37	2.8	3.5
8	484	516	7,900	8,500	14.6	14.4	47	38	66	39	146	126	13	16	1.0	1.4
13	434	323	5,600	5,800	12.4	9.7	34	40	24	27	120	177	18	19	0.9	1.0
20	353	426	4,500	4,500	10.6	13.3	20	23	14	14	124	108	14	15	0.8	0.8

RBC: $\times 10^4$, Hb: g/dl, S-GOT: U/L, S-GPT: U/L, Al-P: U/L, BUN: mg/dl, CRN (creatinine): mg/dl.

くなっている。

UTI 群別の効果をみたものが Table 3~6である。G-1 では、全体の経過を通じて効果は低く、各月の平均有効率は41.5%であった。G-2 では、時間の経過とともに効果があらわれており、3カ月で有効となった。G-3 でも G-2 と同様の傾向で、6カ月ですべて有効となった。G-4 では、6カ月までに過半数の症例が有効で、12カ月までに全例有効となった。全群を一括して、各月ごとに効果別にまとめたものが Table 7 である。著効、有効合わせて60.2%、無効39.8%という成績がえられた。

副作用に関しては、自覚症状、血液検査データのいずれについても異常は1例もみとめられなかった (Table 8)。

考 察

慢性複雑性尿路感染症の治療の根本は、存在する基礎疾患の除去にある⁹⁾ ことはいうまでもないが、諸種の因子でそれが妨げられている患者を管理しなければならない場合があることは、日常よく経験するところである。さらに泌尿器科領域では、わが国の高齢化社会への移行の影響で、最近とみに老年患者が増加しており、この状況に拍車をかけている。今回の対象となった症例の平均年齢が73歳であること、カテーテル留置例が全体の4割を占めていることは、上述の事情を裏付けるものとなっている。このような背景をもった慢性複雑性尿路感染症患者の治療にあたっては、保存的治療法として抗菌剤の長期間投与が必要ことが多い。短期間投与で一時的に細菌の増殖を抑制しても、薬剤を中止すればふたたび細菌は増殖をはじめからである。

CINX の複雑性尿路感染症に対するこれまでの治療報告⁹⁾は、いずれも UTI 研究会による UTI 薬効評価基準にもとづく短期間投与の成績である。したがって、今回の慢性複雑性尿路感染症に対する CINX の長期間投与については、その効果判定基準の設定が問題となった。著者は、UTI 薬効評価基準を参考にまず全症例を UTI 群別に分け、各群について UTI 研究会による膿尿の程度別に、6カ月までは1カ月ごとに、その後は3カ月ごとに12カ月まで、膿尿の推移を追跡し、その改善度によって効果の判定をおこなうことにしたのである。

慢性複雑性尿路感染症では、膿尿は時間の経過とともにかなりの幅をもって変動することは日常経験するところである。したがって、どの時点で効果の判定をおこなうかによって評価がまったく異なったものにな

る可能性がある。すなわち、同一症例でも判定時期のとり方によって、著効と無効という正反対の評価が下される危険性をもっている。こういう不都合をなくするために、さまざま検討を加えた結果、1カ月ごとという時間の区切りをつけて判定をおこなうことにしたのである。その結果は、UTI 薬効評価基準にもとづいておこなわれた複雑性尿路感染症に対する CINX の短期間投与の成績⁹⁾の全国平均有効率59.6%と同様の60.2%という成績であった。このことから、今回設定した効果判定基準はある程度の妥当性をもつものであると考えている。

今回の成績を UTI 群別にみると、従来からいわれているように、G-1 が他の G-2~4 にくらべて成績がわるい⁹⁾。

つぎに、今回の CINX の投与量についてであるが、当初はすべての症例で、DI の指示通りの1日投与量 400~800 mg で投与を開始したが、とくに G-1 や G-4 では膿尿の改善状況がわるく、途中から1日 1,200 mg に変更した例がかなりあった。したがって、慢性複雑性尿路感染症に対しては、1日投与量 800~1,200 mg が適当ではないかと考えられる。しかしながら、幸い今回は副作用は1例もみられなかったが、症状や尿所見に応じて投与量を調整する必要があり、とくに1日 1,200 mg 投与については、じゅうぶん副作用出現についての配慮がなされるべきであると考ええる。

副作用については、前述した通り、今回は1日 1,200 mg 投与（それもかなり長期間）も含まれ、さらに高齢者も多数対象となったにもかかわらず、1例もみられなかったことは特記すべきことといってよいであろう。

今回の対象となった症例には、UTI 群別で G-2、G-3 の例数が少なく、また、G-5、G-6 が1例もなかったのも、今後はこれらの症例を増やしてさらに検討をおこなう予定である。

ま と め

1. 慢性複雑性尿路感染症患者 22 例に対し CINX 400~1,200 mg/日を平均187.8日投与した。

2. 膿尿を指標にした臨床効果は、著効32.3%、有効27.9%、無効39.8%であった。

3. 副作用は1例もみられなかった。

4. 慢性複雑性尿路感染症に対する CINX の長期間投与は、臨床的に安全で満足できる効果がえられた。

文 献

- 1) Freeman RB, Smith WM, Richardson JA, Hennley PJ, Thurm RH, Urner C, Vailancourt JA, Griep RJ and Bromer L : Long-term therapy for chronic bacteriuria in men. *Ann Intern Med* 83: 133~147, 1975
- 2) Wick WE, Preston DA, White WA and Gordee RS : Compound 64716, a new synthetic antibacterial agent. *Antimicrob Agents & Chemother* 4: 415~420, 1974
- 3) Kurz S and Turck M : In vitro activity of cinoxacin, an organic acid antibacterial. *Antimicrob Agents & Chemother* 7 : 688~692, 1975
- 4) Panwalker AP, Giamarellou H and Jackson GG : Efficacy of cinoxacin in urinary tract infections. *Antimicrob Agents & Chemother* 9: 502~505, 1976
- 5) Landes RR and Hall JW : Cinoxacin: New antimicrobial agents for urinary tract infections. *Urology* 10: 312~316, 1977
- 6) Rous SN Cinoxacin in the treatment of acute urinary tract infections: An evaluation of efficacy and a comparison of dosage schedules. *J Urol* 120: 196~197, 1978
- 7) 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 : 321~341, 1980
- 8) 土井達朗・西浦常雄: 尿路感染症. *腎と透析* 12: 155~163, 1982
- 9) CINOXACIN 論文特集号. *Chemotherapy* 28 (S-4): 143~399, 1980

(1984年2月10日迅速掲載受付)