

炎症性下部尿路刺激症状を有する女子症例（急性単純性膀胱炎から urethral syndrome まで）に対する DL-8280（100 mg/日）3 日間治療の臨床効果
—臨床所見重篤度と治療効果の比較検討—

熊本悦明・酒井 茂・梅原次男・広瀬崇興
札幌医科大学泌尿器科学教室

島村昭吾

札幌通信病院泌尿器科

田宮高宏・高塚慶次・宮本慎一

砂川市立病院泌尿器科

本間昭雄・青山龍生

旭川赤十字病院泌尿器科

古屋聖児・横山英二

北見赤十字病院泌尿器科

江夏朝松

苫小牧王子総合病院泌尿器科

丹田 均・加藤修爾

東札幌三樹会病院泌尿器科

鳥居恒明・藤田征隆

函館五稜郭病院泌尿器科

水戸部勝幸・西尾 彰

酒田市立病院泌尿器科

新しく開発された pyridone-carboxylic acid 系経口合成抗菌剤 DL-8280 について基礎的および臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 女子急性単純性膀胱炎患者からの臨床分離株に対する本剤の MIC を測定した。*E. coli* を中心とする GNR に対する MIC₈₀ は 0.10 μg/ml, GPC の 30% が MIC 0.39 μg/ml 以下であり、強い抗菌力が示された。

2) 本剤の尿中排泄濃度は、100 mg 1 回経口投与後 22~24 時間でも 10 μg/ml 以上を示し、long-acting な薬剤であった。

3) 女子における急性単純性膀胱炎から urethral syndrome までの幅広い炎症性下部尿路刺激症状を有する患者に本剤を 1 日 1 回 100mg, 3~17 日間投与し、臨床的效果と副作用について検討した。そのため、UTI 薬効評価基準に合致しない症例については、別に判定基準を設定して判定した。

4) UTI 薬効評価基準により判定し得た 78 例の女子急性単純性膀胱炎の総合臨床効果は、著効 82.1%, 有効 17.9%, 有効率 100% であった。

5) 臨床症状および所見重篤度により I~V 群に分け治療成績を検討したが、我々の判定基準では、自覚症状のみの V 群以外の I~IV 群では、有効率に関し群間に有意の差は認められなかった。

6) 全症例の 6.0% に発疹、痒痒感、口唇の腫脹、胃腸障害の副作用がみられたが、重篤なものはなかった。

我々はすでに、女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する一連の研究結果を報告しているが¹⁻³⁾、ことに pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤である miloxacin (MLX), cinoxacin (CINX), norfloxacin (NFLX) を用いた臨床研究から、尿中薬剤濃度と感染菌の薬剤感受性とが治療効果と密接に関連していることを認めている。

そのような経験にもとづいて、最近開発された pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤 DL-8280 を用い、少投与量による女子膀胱炎症例の治療検討を行ったので報告する。

本剤は quinoline 母核を持ち、第9位の位置に fluorine が存在するために抗菌力の増加、および抗菌スペクトラムの拡大、という特徴を有している⁴⁾。ことに尿路感染症の主な起炎菌である *E. coli* をはじめとする各種グラム陰性桿菌に対しては、大部分が 1.56 µg/ml 以下、グラム陽性球菌に対しても同様、大部分が 3.13 µg/ml 以下という低い MIC 分布を示す。しかも 3~4 時間という長い血中濃度の half-life を有している。そのため 100 mg 経口投与後 22~24 時間でもその尿中濃度が 11.02 µg/ml を保ち得る。このような特徴を有する本剤ならば、前述の我々の経験からして、女子急性単純性膀胱炎は 100 mg 1 日 1 回投与しただけでも、その起炎菌の菌種分布から考えて十分な治療効果が期待できる。そこで 1 日 100 mg 7 日間投与方法での治療計画をたてた。

投与量をかなり少なくしても、尿中濃度が起炎菌の MIC またはその 2 倍付近に維持されるならば、単純性膀胱炎の治療効果は、3 日間の投与でもほぼ十分であるといえる。ただ、再発率の検討から、3 日間投与ではかならずしも十分とはいえず、再発率減少をも目的とするならば、その投与期間延長 (7 日間位の投与) の必要性が示唆された⁵⁾。そこで今回の計画では本剤 7 日間投与を行い、その後は 1~2 週間 placebo で follow-up し再発の有無をも check した。しかし、今までの UTI 研究会の薬効評価基準⁶⁾では、急性単純性膀胱炎の投与期間が 3 日間であり、その基準に従って行われている他の薬剤の data と取りあえず比較する立場から、本論文では 3 日間治療 data に限り報告し、7 日間治療後の再発 data に関しては別途報告することにする。

女子急性単純性膀胱炎と臨床診断される症例は、かなり臨床所見上のスペクトラムが広い疾患であり、それと同一の病像をもつものであるが炎症が尿道に限局されているいわゆる urethral syndrome も同じ下部尿路感染症として化学療法の対象となされている。そして、そのように幅の広い疾患群において、その病像の重篤度の差で抗菌剤の臨床効果にある程度差のあることが経験されているところである。しかし、泌尿器科における UTI 研究会で薬効評価の統一的検討の対象としているものは、その臨床像の広いスペクトラムのうち、最も典型的なものに限られている。それが、画一的な対象群による成績で議論を単純化するための処置として⁶⁾、止むを得ない選択であることはあらためて説明するまでもないところである。とはいえ、実際臨床における薬剤効果を云々する場合は、一応特別の原因のない単純性下部尿路感染症の全患者群に対して治療効果を検

討することも必要ではないかと考える。そこで今回は、前述の典型的な臨床像をもつ膀胱炎群からいわゆる urethral syndrome までの炎症性下部尿路刺激症状を有する症例において検討し、その臨床効果の差等の検討も合わせて行った。

I. 対象症例および研究方法

1) 血中および尿中濃度測定

6 名について血中および尿中濃度を経時的に測定した。

i) 健康成人男子 volunteer (各々 GFR 94.5 ml/min, 87.4 ml/min, 82.3 ml/min の医師) 3 名について血中および尿中濃度を測定した。DL-8280 100 mg を内服して投与前、投与後 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 時間目に各々末梢静脈血を、また 0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~16, 16~20, 20~24 時間毎の尿を採取し、それぞれの濃度を測定した。しかし 20~22 時間と 22~24 時間の尿中濃度を調べる目的で、同一 3 名について、再び DL-8280 100 mg 投与を行い、尿中濃度を再検した。

ii) 急性膀胱炎で来院した女子患者 2 名、(GFR 17 ml/min および 57.8 ml/min) および慢性複雑性膀胱炎男子患者 1 名 (GFR 63.2 ml/min) の計 3 名に DL-8280 100 mg を内服させた。この 3 名については投与前および 24 時間後の 2 回だけ血中濃度を測定した。尿中濃度は排尿時間を決めないで自然排尿する度毎、予め用意した容器に採らせたものを測定した。各自に排尿時間を記入させ翌日再来させたが最後の濃度測定は 24 時間目となるように導尿した。

Volunteer も患者も安静にさせることなく、日常生活を変えることのないまま本実験を行った。

iii) 血中濃度は *E. coli* Kp 株を、尿中濃度は *B. subtilis* ATCC 6051 株を検定菌とする寒天平板ディスク法により測定した。標準希釈液の調製には、血中濃度測定では Consera を用い、尿中濃度測定では 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

なお、尿中濃度は、尿量により著しいバラツキをみるため、前回 CINX の臨床検討の際に行ったと同様、1 分間 1 ml の尿量と仮定した補正值で示してある。

2) 対象

女子下部尿路刺激症状を有する 167 名を対象とした。

今回の検討対象は治療検討期間に我々の諸施設の外来を訪れたいわゆる UTI 薬効評価基準に定められている条件を満たす女子急性単純性膀胱炎ばかりでなく、その条件は満たさないが炎症性下部尿路刺激症状 (urethral syndrome) を有する症例すべてを投与対象とした。

対象症例の臨床所見は Table 1 に示したとおりである。すなわち、自覚症状として urination pain のあるものを complete S (symptom の略⁷⁾とする)、urinati-

Table 1 Classification of female patients with vesical irritating symptom by their signs

Group	Symptom	Pyuria	Bacteriuria	Number of cases(%)
I	Ⓢ	Ⓟ	ⓑ	101 (60.5)
II	Ⓢ	p	ⓑ	21
	Ⓢ	Ⓟ	b	4
	Ⓢ	p	b	2
III	s	Ⓟ	ⓑ	8
	s	p	ⓑ	4
	s	p	b	1
IV	Ⓢ	Ⓟ	—	5
	Ⓢ	—	ⓑ	2
	Ⓢ	p	—	6
	s	—	ⓑ	2
V	Ⓢ	—	—	6
	s	—	—	5
Total				167

Ⓢ : Urination pain with other vesical irritability or not

s : Vesical irritability without urination pain

Ⓟ : Pyuria ≥ 10 /hpf

p : Pyuria 1~9/hpf

ⓑ : Bacteriuria $\geq 10^4$ /ml

b : Bacteriuria $< 10^4$ /ml

on pain を欠くが、残尿感、排尿時不快感、頻尿などの軽い自覚症状のあるものを incomplete S (s と略す) とした。Pyuria は 10/hpf 以上のものを complete P (pyuria の略Ⓟとする)、それ未満のものを incomplete P (p と略す) とした。また、尿培養により 10^4 /ml 以上のものを complete B (bacteriuria の略ⓑとする)、 10^4 /ml 未満のものを incomplete B (b と略す) とした。

それぞれの組み合わせにより、Table 1 に示すごとく、臨床所見重篤度別に I~V までの 5 群に分け検討することとした。I 群 101 例、II 群 27 例、III 群 13 例、IV 群 15 例、V 群 11 例の計 167 例である。

3) 投与方法

DL-8280 1錠 (100 mg 含有) を 1 日 1 回できるかぎり朝食後に 3~17 日間経口投与した。

4) 細菌学的検査

菌数は、ウリカルトによる dip slide 法により培養 18~24 時間後に測定した。ウリカルトは第一製薬株式会社中央研究所に速やかに送付し、分離、同定および MIC 測定を施行した。

5) 効果判定

投与 3~4 日目における治療効果を、自覚症状、尿中

細菌および膿尿所見で検討した。検尿はすべて導尿にて行った。

効果判定は、UTI 薬効評価基準による判定が可能なものについては、これを採用した。

基準の条件を満たしていない症例群については、我々の新しい判定法によった。すなわち、治療前 symptom (Ⓢ, s), pyuria (Ⓟ, p), bacteriuria (ⓑ, b) が完全に正常化となったもののみを normalized, 一応所見が改善してはいても所見がなお残存しておれば improved, 所見が不変のものを unchanged とする基準を設けた。

II. 成績

1) 血中および尿中濃度

DL-8280 の血中濃度は腎機能正常者では Table 2 に示したように 100 mg 投与後 2 時間でピーク値 $0.66 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ となり、以後減少するが 16 時間を越えると検出されなかった。しかし 8 時間後では平均 $0.29 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ も認められており、これだけでもかなりの数の菌株に対する MIC を越えていることになる。腎機能軽度低下の 2 例でも 24 時間後には検出されなかったが、GFR 17.0 ml/min の 1 例では 24 時間後でもなお $0.23 \mu\text{g/ml}$ 検出された。

Table 2 Serum levels of DL-8280 after a single oral administration (100mg) in healthy volunteers and outpatients with urinary tract infections

Case No.	Name	GFR (ml/min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
			0	2	4	8	12	16	20	24 hr
1	G. I.	94.5	<0.10	0.24	0.56	0.32	0.19	0.16	<0.10	<0.10
2	Y.O.	87.4	<0.10	0.97	0.61	0.30	0.19	0.13	<0.10	<0.10
3	K.M.	82.3	<0.10	0.77	0.47	0.25	0.16	*	<0.10	<0.10
4	Y.M.	63.2	<0.10							<0.10
5	S.T.	57.8	<0.10							<0.10
6	T.H.	17.0	<0.10							0.23
Mean \pm S.D. (Case No. 1, 2, 3 of normal renal function)			<0.10	0.66 \pm 0.38	0.55 \pm 0.07	0.29 \pm 0.04	0.18 \pm 0.02	-	<0.10	<0.10

* Sample was not collected.

Case No. 1, 2, 3 : Volunteers, Case No. 4, 5, 6 : Outpatients

Table 3-(1) Urinary levels of DL-8280 after a single oral administration (100mg) in healthy volunteers and outpatients with urinary tract infections (1)

Case No.	Name	GFR (ml/min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)								Recovery rate (%)
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 16	16 ~ 20	20 ~ 24 hr		
1	Y.O.	87.4	(120)*	(120)	(240)	(240)	(240)	(240)	(240)	(240)	82.44
			133.75	165.72	92.38	60.87	27.21	1.71	11.60		
2	K.M.	82.3	(120)	(120)	(240)	(240)	(240)	(240)	(240)	(240)	74.28
			118.31	138.34	75.20	44.63	27.20	22.00	12.09		
3	Y.M.	63.2	0 ~ 2° 50' ~ 6° 20' ~ 9° 20' ~ 11° 20' ~ 13° 50' ~ 17° 20' ~ 20° 20' ~ 23° 20' ~ 24°								66.89
			(170)	(210)	(180)	(120)	(150)	(210)	(180)	(180)	
			69.35	92.28	77.82	49.73	38.53	24.44	23.33	13.81	4.46
4	S.T.	57.8	0 ~ 5° 15' ~ 9° 15' ~ 14° 15' ~ 16° 15' ~ 18° 15' ~ 20° 15' ~ 21° 40' ~ 23° ~ 24°								79.16
			(315)	(240)	(300)	(120)	(120)	(120)	(85)	(80)	
			142.72	69.69	32.88	12.56	19.07	13.49	12.42	8.09	4.09
5	T.H.	17.0	0 ~ 1° 30' ~ 3° ~ 7° ~ 9° 20' ~ 11° 30' ~ 17° ~ 22° ~ 24°								29.15
			(90)	(90)	(240)	(140)	(130)	(330)	(300)	(120)	
			5.70	6.25	34.00	8.71	34.98	22.39	20.58	92.0	

Urine volume was corrected to 1ml/min.

* Retention time (min) of urine in bladder

Case No. 1, 2 : Urine was collected in time schedule.

Case No. 3, 4, 5 : Urine was collected free.

Table 3-(2) Urinary levels of DL-8280 after a single oral administration (100mg) in healthy volunteers and outpatients with urinary tract infections (2)

Case No.	Name	GFR (ml/min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
			20 ~ 22	22 ~ 24	20 ~ 24 hr
1	G. I.	94.5	(120)*	(120)	(240)
			9.35	10.37	9.86
2	Y.O.	87.4	(120)	(120)	(240)
			13.43	11.02	12.23
3	K.M.	82.3	(120)	(120)	(240)
			11.94	11.48	11.71

Urine volume was corrected to 1ml/min.

* Retention time (min) of urine in bladder

Table 4 Background analysis

Item	Group					Total	
	I	II	III	IV	V	(Incidence (%))	
Age (yrs)	~15	0	0	0	1	0	1 (1)
	16~29	24	9	0	4	1	38 (22)
	30~39	26	10	2	6	4	48 (29)
	40~49	13	4	2	1	3	23 (14)
	50~59	20	1	3	2	1	27 (16)
	60~69	13	2	5	1	2	23 (14)
	70~	5	1	1	0	0	7 (4)
Duration until first medication from first onset (days)	0~1	31	12	4	4	2	53 (32)
	2~3	36	10	6	4	1	57 (34)
	4~7	29	2	1	3	2	37 (22)
	8~14	5	2	0	1	3	11 (7)
	15~	0	1	1	2	3	7 (4)
	Unknown	0	0	1	1	0	2 (1)
History (times/yr)	0	81	17	6	11	4	119 (71)
	1	11	6	4	3	6	30 (18)
	2 ≤	8	2	2	0	1	13 (8)
	Unknown	1	2	1	1	0	5 (3)
Frequency of micturition	#	16	8	1	1	2	28 (17)
	+	24	7	1	7	3	42 (25)
	+	29	10	7	6	2	54 (32)
	-	16	2	3	1	4	26 (16)
	Unknown	16	0	1	0	0	17 (10)
Sensation of residual urine	#	7	2	0	1	0	10 (6)
	+	26	3	2	3	2	36 (22)
	+	29	9	5	8	5	56 (34)
	-	15	11	5	2	3	36 (22)
	Unknown	24	2	1	1	1	29 (16)
Discomfort on micturition	#	2	0	0	0	0	2 (1)
	+	23	5	5	4	1	38 (23)
	+	24	12	4	3	6	49 (29)
	-	21	8	3	3	3	38 (23)
	Unknown	31	2	1	5	1	40 (24)
Urination pain	#	12	6	0	3	0	21 (13)
	+	43	9	0	6	1	59 (35)
	+	46	12	0	4	5	67 (40)
	-	0	0	13	2	5	20 (12)
Pyuria	#	42	1	3	2	0	48 (29)
	+	37	0	3	2	0	42 (25)
	±	22	3	2	1	0	28 (17)
	±	0	17	4	1	0	22 (13)
	⊖*	0	6	1	5	0	12 (7)
	-**	0	0	0	4	11	15 (9)
Bacteriuria (/ml)	10 ⁷	51	8	6	1	0	66 (40)
	10 ⁶	20	3	4	1	0	28 (17)
	10 ⁵	23	3	1	2	0	29 (17)
	10 ⁴	7	7	1	0	0	15 (9)
	<10 ⁴	0	6	1	0	0	7 (4)
	0	0	0	0	11	11	22 (13)

* 1~4/hpf

** 0/hpf

一方、尿中濃度についてみると、Table 3-(1)、Table 3-(2) に示したように、腎機能正常3例の20~24時間における濃度が、GFR 94.5 ml/min のもので9.86 μg/ml、GFR 87.4 ml/min で平均 11.92 μg/ml、GFR 82.3 ml/

min で平均 11.90 μg/ml であった。また、GFR 63. ml/min の1例では23時間20分~24時間までの最後の40分間で4.46 μg/ml の濃度をみた。GFR 57.8 ml/min の1例は23~24時間までの1時間で4.09 μg/ml を

Table 5-(1) Distribution of clinical signs before treatment in cases of Group I

Urination pain		#						+						-											
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Bacteriuria	0																								
	<10 ⁴																								
	10 ⁴	1					1	1				1	3												
	≥10 ⁴	1	6	4			20	13	8			19	14	9											
Bacteriuria		0						<10 ⁴						10 ⁴						≥10 ⁴					
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Urination pain	#											1					1	6	4						
	+												1	1			20	13	8						
	±											1	3				19	14	9						
	-																								
Bacteriuria		0						<10 ⁴						10 ⁴						≥10 ⁴					
Urination pain		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Pyuria*	#											1					1	20	19						
	+												1	3			6	13	14						
	±												1				4	8	9						
	⊖																								
	-																								

• ⊖ : 1~4/hpf, - : 0/hpf

した。GFR 17.0 ml/min の 1 例は 22~24 時間の 2 時間尿中濃度で 92.0 μg/ml という高値が残存していた。

2) 症例構成と背景因子

症例構成 I~V 群別に、背景因子として年齢、発症時期と回数および頻尿、残尿感、排尿時不快感、排尿痛の自覚症状、膿尿、細菌尿の他覚的所見を Table 4 に表示した。

また、Table 5-(1)~Table 5-(5) には、尿中細菌数と白血球数および排尿痛との関係を詳細にまとめた。

3) 分離菌の種類と頻度

分離菌を群別に Table 6 にまとめた。全分離株数は 155 株であった。単独菌感染例 135 株、複数菌感染例 10 例 20 株であるが、グラム陰性桿菌 (GNR) が大部分を占め 143 株 (92.3%) であった。

菌種分布について各群間に差はなかった。最も多いのが単独菌感染、複数菌感染例ともに *E. coli* で 121 株 (78.1%) を占めた。ついで *P. mirabilis* 11 株 (7.1%)

であった。グラム陽性球菌 (GPC) は 11 株 (7.1%) であるが、*S. saprophyticus* 4 株の他、*S. faecalis* 3 株、*S. epidermidis* 4 株であった。

4) 抗菌力 (MIC)

DL-8280 投与前に対象症例と考えられた症例から分離された菌について DL-8280, NFLX, pipemidic acid (PPA), nalidixic acid (NA) の抗菌力を測定した結果を Fig. 1-(1)~Fig. 3-(2) に示した。

10⁶ cfu/ml と 10⁸ cfu/ml の間で接種菌量による MIC の差は、ほぼ 1 管程度であった。以後 10⁶ cfu/ml 接種時の MIC として述べるものとする。

E. coli では、ピーク値は 0.05 μg/ml 以下 (67.8%) で、0.10 μg/ml 以下は 93.4% に達した。*E. coli* を除く GNR では、ピーク値 0.10 μg/ml (59.1%), 1.56 μg/ml 以下の累積率は 72.7% であった。GPC ではピーク値が 0.78 μg/ml (45.5%), 1.56 μg/ml 以下の累積率は 90.9% であった。

Table 5-(2) Distribution of clinical signs before treatment in cases of Group II

Urination pain		#						+						-											
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Bacteriuria	0																								
	<10 ⁴		1	1					1			1		2											
	10 ⁴			2					3	1				1											
	≥10 ⁵			1	1				2	2				6	2										
Bacteriuria		0						<10 ⁴						10 ⁴						≥10 ⁵					
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Urination pain	#								1	1				2					1	1					
	+								1					3	1				2	2					
	±						1	2						1					6	2					
	-																								
Bacteriuria		0						<10 ⁴						10 ⁴						≥10 ⁵					
Urination pain		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Pyuria*	#								1																
	+						1	2																	
	±						1	1				2	3	1		1	2	6							
	⊖												1			1	2	2							
	-																								

* ⊖ : 1~4/hpf, - : 0/hpf

NFLX との比較では、GNR では DL-8280 はほぼ同等であるが、GPC では、1~2管程度 DL-8280の方が優れているといえる。PPA および NA との比較では問題とならぬ程 DL-8280 が優れていた。特に GPC ではその差がさらに顕著であった。

交叉耐性をみると Fig. 4-(1)~Fig. 4-(4) に示したとおり NFLX と交叉するのみであった。

5) 臨床効果

i) UTI 薬効評価基準の適合条件をみたしている症例の成績

UTI 薬効評価基準により判定できるものについては、I 群 101 例中、年齢、薬剤投与期間、効果判定日などを考慮すると 78 例が採用できた。総合臨床効果は Table 7-(1) に示したとおり著効 64 例 (82.1%)、有効 14 例 (17.9%) で、この両者合わせた有効率は 100% であった。

それら症例の細菌学的効果は Table 7-(2) に示した

とおり、投与前分離菌 *E. coli* 66 株、*P. mirabilis* 6 株、*K. pneumoniae* 1 株、*K. oxytoca* 1 株、*S. marcescens* 1 株、*E. aerogenes* 1 株、GNR 1 株、*S. faecalis* 2 株、*S. saprophyticus* 2 株、*S. epidermidis* 2 株の計 83 株すべてが消失し、除菌率 100% であった。除菌率が高いため、除菌効果と MIC との関係については不明であった。

ii) UTI 薬効評価基準の条件に満たない症例も含めた全症例の成績

I 群には、臨床所見が UTI 薬効評価基準の急性単純性膀胱炎条件に合致してはいるが、年齢が 70 歳以上であったり、判定が 4 日目ではできなかったため基準により除外された例も含まれる。しかし、それらを一応 UTI 薬効評価基準に準拠して判定すると Table 8-(1)、Table 8-(2)のごとくなる。93 例の症例について有効率など、ほとんど前記した UTI 薬効評価基準適合例における成績と異ならなかった。

その他の群については、前述した我々の新しい判定法

Table 5-(3) Distribution of clinical signs before treatment in cases of Group III

Urination pain		#					+					-									
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-
Bacteriuria	0																				
	<10 ⁴																			1	
	10 ⁴																	1			
	≥10 ⁵																3	3	1	3	1
Bacteriuria		0					<10 ⁴					10 ⁴					≥10 ⁵				
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-
Urination pain	#																				
	+																				
	±																				
	-									1					1		3	3	1	3	1
Bacteriuria		0					<10 ⁴					10 ⁴					≥10 ⁵				
Urination pain		#	+	±	-	-	#	+	±	-	-	#	+	±	-	-	#	+	±	-	-
Pyuria*	#																				3
	+																				3
	±														1						1
	⊖										1										3
	⊖																				1
	-																				

* ⊖ : 1~4/hpf, - : 0/hpf

によらざるを得ないわけで、その成績を Table 9 に示した。

Normalized は、I 群 41.9%、II 群 43.5%、III 群 18.2%、IV 群 30.8%、V 群 18.2% であり、全体で 37.7% であった。Improved は I 群 58.1%、II 群 56.5%、III 群 72.7%、IV 群 69.2%、V 群 63.6% で、全体で 60.3% という成績であった。両者を合わせた有効率は I、II、IV 群が各々 100% であった。また、III 群は 90.9%、V 群は 81.8% であった。

参考のため、UTI 薬効評価基準に準拠した判定法と我々の判定法からみた I および II 群の成績を比較して Table 10 に示した。著効例の中には多少とも所見が残っていて normalized に至らない例が多数みられることがわかる。

これらの所見が 7、8 日目の判定でどう変わるか、また治療後出現菌の菌種や MIC、自覚症状など、さらに休薬後の追跡調査結果とどのように関わり合ってくるか、

続報の検討の中で考察する予定である。

なお、II~IV 群の細菌学的効果は Table 11-(1)~Table 11-(3) にまとめた。また、念のため I 群も含めた全症例のそれを Table 12 にまとめた。

細菌消失率にはほとんど群間に差はなかった。

なお、治療後出現菌が 7 株あったが、これらの症例では、全て治療前の菌は除菌されていた。

7) 副作用

副作用としては laboratory examination を実施しなかったもので、それ以外の自覚的所見を Table 13 に示した。

副作用発現率は 167 例中 10 例 (6.0%) であったが、重篤な症状を呈したものはなかった。全身痒痒感を訴えた 1 例は薬効が主治医判定で無効の例として投与中止しているが、他の胃腸障害を訴えた 2 例には整腸剤を、心窩部痛を訴えた 1 例にはメサフィリン、ブスコパンを顔面痒痒感を訴えた 1 例にはフマル酸クレマスチンを投与

Table 5-(4) Distribution of clinical sings before treatment in cases of Group IV

Urination pain		#						+						-											
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Bacteriuria	0	1	1		1		1	1	1	1					4										
	<10 ⁴																								
	10 ⁴																								
	≥10 ⁵										2										2				
Bacteriuria		0						<10 ⁴						10 ⁴						≥10 ⁵					
Pyuria*		#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-	#	+	±	⊖	-				
Urination pain	#	1	1		1																				
	+	1	1	1	1																2				
	±				4																				
	-																				2				
Bacteriuria		0						<10 ⁴						10 ⁴						≥10 ⁵					
Urination pain		#	+	±	-		#	+	±	-		#	+	±	-		#	+	±	-					
Pyuria*	#	1	1																						
	+	1	1																						
	±		1																						
	⊖	1		4																					
	-																2				2				

• ⊖ : 1~4/hpf, - : 0/hpf

し、いずれも治療を継続し得た。

副作用の発現は第1日目2例、第2日目3例、第3日目3例と、3日目までに8例80%が出現した。残りの2例は6日目と8日目に現われた。

III. 考 案

DL-8280 はグラム陰性桿菌、嫌気性菌に対して低いMICを示す。また、従来NA, piromidic acid (PA), PPA, MLX, CINX等の合成抗菌剤では比較的MICが高いとされたきたグラム陽性球菌に対しても低いMICを示す。我々の検討でも、90.9%の株が1.56 μg/ml (10⁶cfu/ml 接種時) 以下で発育を阻止された。女子急性単純性膀胱炎の起炎菌として、10%以下とはいえ実際にグラム陽性球菌が検出されたことから、本疾患に対する臨床効果は本剤により著しく増強されるといえよう。また抗菌力については殺菌的作用も強く、MBCは1~2MICであることも重要である。

DL-8280 100 mg 1回投与後22~24時間においても、

なお、尿中濃度は10 μg/ml程度であるため、尿路感染症の起炎菌のMICから考えれば、その大部分が22~24時間後の尿中でも十分殺菌されると考えてよい。

本剤は代謝されることなく抗菌活性のある未変化体のまま尿中に排泄されてくるといわれ、1日1回内服だけでも相当に臨床的効果が期待できるゆえんである。さらに、治療中、膿尿、細菌尿の改善とともに自覚症状の1つである頻尿も正常化に向うため、排尿時間延長に伴う尿中薬剤濃度の保持が一層促進されてくる。

なお、このような尿中濃度維持の長い薬剤においては、除菌効果判定のための培養までの休薬時間などについて十分考慮しないと、薬剤投与中止後も残留する尿中薬剤によりその判定を誤まるおそれがある。これは臨床上注意すべき点といえる。同系統の合成抗菌剤と比較するため、それら各薬剤の分離菌に対するMIC₅₀およびMIC₈₀をTable 14にまとめてみた。また各薬剤間のMICのcorrelogramをFig. 4-(1)~Fig. 4-(4)に示し

Table 5-(5) Distribution of clinical signs before treatment in cases of Group V

Urination pain		##					+					-										
Pyuria*		##	+	±	⊖	-	##	+	±	⊖	-	##	+	±	⊖	-	##	+	±	⊖	-	
Bacteriuria	0											1					5					5
	<10 ⁴																					
	10 ⁴																					
	≥10 ⁴																					
Bacteriuria		0					<10 ⁴					10 ⁴					≥10 ⁴					
Pyuria*		##	+	±	⊖	-	##	+	±	⊖	-	##	+	±	⊖	-	##	+	±	⊖	-	
Urination pain	##																					
	+					1																
	±					5																
	-					5																
Bacteriuria		0					<10 ⁴					10 ⁴					≥10 ⁴					
Urination pain		##	+	±	-		##	+	±	-		##	+	±	-		##	+	±	-		
Pyuria*	##																					
	+																					
	±																					
	⊖																					
	-		1	5	5																	

* ⊖ : 1-4/hpf, - : 0/hpf

た。NA, PPA より本剤が優れているのは当然であるが、NFLX に比しても同等またはそれ以上の成績であることが注目されることである。

以上のごとき特徴を考えると、本剤は急性単純性膀胱炎のみならず、複雑性尿路感染症に対してさえも当然有効性を有すると考えられる。

ところで、尿中細菌は検出されないが膀胱・尿道刺激症状がある症例は、尿道分泌腺または粘膜に炎症が潜在的にあり、急性単純性膀胱炎よりはやや複雑性のニュアンスがあると考えられるが、それも治療対象として十分効果ありと考え、今回検討したわけである。その結果は、やはり、有効率は急性単純性の典型的な膀胱炎とほぼ同様な成績となっていた。

ただ、典型的なものとは違い、臨床所見がすべて揃っていない症例の効果判定は、いわゆる UTI 薬効評価基準にのっとって行えないので、我々の簡単な判定基準で効果を判定した。その我々の示した判定法と UTI 薬効評

価基準に準拠した判定法とでどのような差になるのかを、I 群と II 群について比較してみたのが Table 10 であるが、それを検討すると、有効率では一致するが、UTI 薬効評価基準により判定された著効例の率は我々が判定した normalized 例の率より高くなっている。すなわち、著効と判定されたものも臨床上的な軽度ながら症状や尿所見が残っていることが示されている。これらの炎症残像もほとんどは薬剤投与を中止しても自然消失する。しかし、それが再発に結びつく可能性も皆無とはいえず、その著効、normalized と判定された症例の再発予後に関しては、今後検討すべき事項と考えている。

副作用に関しては 100 mg 投与例で 6% になんらかの自他覚的異常を認めており、最近開発されている新薬の中では決して少なくないといえる。重篤なものや、pyridone-carboxylic acid 系抗菌剤にみられる視覚異常はみられなかったが、薬用量を増大させた場合、どのような問題が生じるのか、さらに検討が必要である。

Table 6 Distribution of strains isolated before DL-8280 treatment

Isolates	Group				Total	Total organisms (Mono.+ Poly.)
	I	II	III	IV		
Mono-microbial infection						
<i>E. coli</i>	82	20	8	2	112	121 (78.1)
<i>P. mirabilis</i>	4	1	2		7	11 (7.1)
<i>E. cloacae</i>	1		1		2	2 (1.3)
<i>S. marcescens</i>	1				1	1 (0.6)
<i>A. faecalis</i>	1				1	1 (0.6)
<i>K. oxytoca</i>	1				1	1 (0.6)
<i>K. pneumoniae</i>						1 (0.6)
<i>E. aerogenes</i>	1				1	1 (0.6)
<i>P. vulgaris</i>		1			1	1 (0.6)
<i>P. maltophilia</i>						1 (0.6)
<i>P. aeruginosa</i>		1			1	1 (0.6)
<i>Bacillus</i> sp.						1 (0.6)
GNR	1				1	1 (0.6)
<i>S. saprophyticus</i>	3		1		4	4 (2.6)
<i>S. epidermidis</i>	1	1		1	3	4 (2.6)
<i>S. faecalis</i>						3 (1.9)
Sub total	96 (95.0)	24 (88.9)	12 (92.3)	3 (75.0)	135 (93.1)	155
Poly-microbial infection						
<i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>	2	1	1		4	
<i>E. coli</i> + <i>S. faecalis</i>	1	1			2	
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1				1	
<i>E. coli</i> + <i>P. maltophilia</i>				1	1	
<i>E. coli</i> + <i>Bacillus</i> sp.		1			1	
<i>S. faecalis</i> + <i>S. epidermidis</i>	1				1	
Sub total	5 (5.0)	3 (11.1)	1 (7.7)	1 (25.0)	10 (6.9)	
Total	101	27	13	4	145	() : Incidence (%)

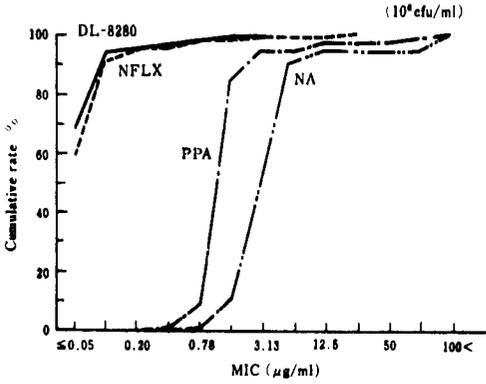
文 献

- 1) 熊本悦明, 他(9施設): 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する研究: Miloxacin における検討. *Chemotherapy* 28: 563~581, 1980
- 2) 熊本悦明, 他(9施設): 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する研究: Cinoxacin における検討. *Chemotherapy* 30: 259~276, 1982
- 3) 熊本悦明, 他: 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療後の再燃, 再感染に関する研究——二重盲検法による cinoxacin の dose response の検討(第2報)——.

Chemotherapy (投稿中)

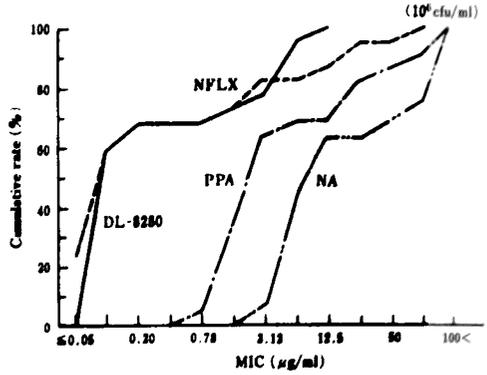
- 4) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 5) UTI 研究会: UTI (尿路感染症)薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 6) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について 第1報 単純性尿路感染症における薬効評価基準. *日泌尿会誌* 70: 317~326, 1979

Fig. 1-(1) Susceptibility of *E. coli* isolated before DL-8280 treatment



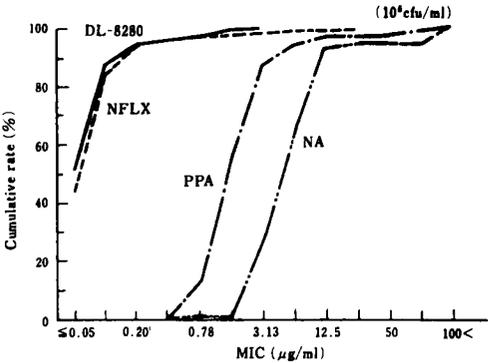
MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280	82	31	2	2	2	1	1							121
NFLX	71	39	5	1	2	1	1			1				121
PPA				1	22	80	12					1	2	121
NA					1	12	46	45	4				6	114

Fig. 2-(1) Susceptibility of gram negative rods except *E. coli* isolated before DL-8280 treatment



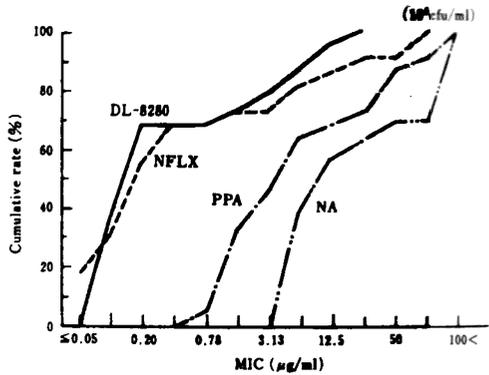
MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280		13	2			1	1	4	1					22
NFLX	5	8	2			1	2		1	2			1	22
PPA					1	6	7	1		3	1	1	2	22
NA						1	6	3			1	1	4	16

Fig. 1-(2) Susceptibility of *E. coli* isolated before DL-8280 treatment



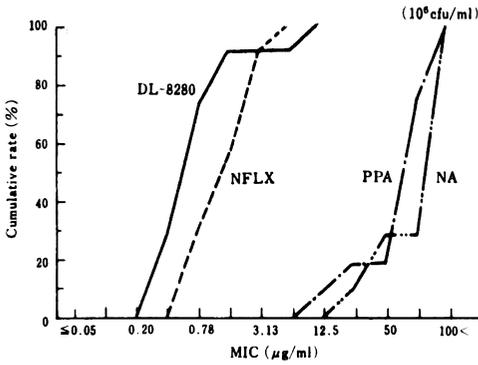
MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280	61	45	8	2	2	2	1							121
NFLX	53	49	12	2	2		1	1		1				121
PPA					15	54	35	10	4			1	2	121
NA					1	31	41	33	2				6	114

Fig. 2-(2) Susceptibility of gram negative rods except *E. coli* isolated before DL-8280 treatment



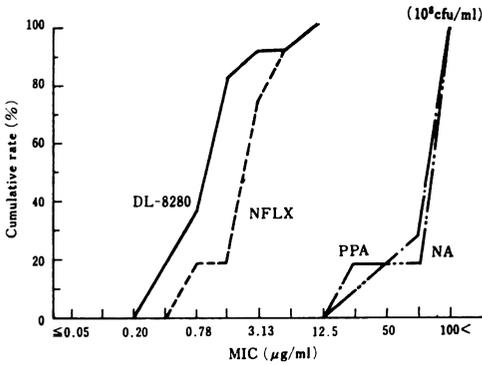
MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280		8	7			1	1	2	2	1				22
NFLX	4	3	5	3		1		2	1	1			2	22
PPA					1	6	3	4	1	1	3	1	2	22
NA								6	3	1	1		5	16

Fig. 3-(1) Susceptibility of gram positive cocci isolated before DL-8280 treatment



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280			3	5	2				1					11
NFLX					3	3	4	1						11
PPA									1	1		6	3	11
NA										1	2		8	11

Fig. 3-(2) Susceptibility of gram positive cocci isolated before DL-8280 treatment



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280				2	2	5	1		1					11
NFLX					2	6	2	1						11
PPA										2		1	8	11
NA											1	1	9	11

Fig. 4-(1) Correlograms of MIC between DL-8280 and NFLX, PPA and NA : *E. coli*

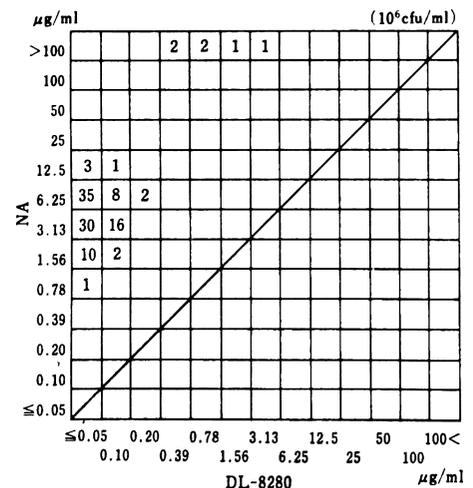
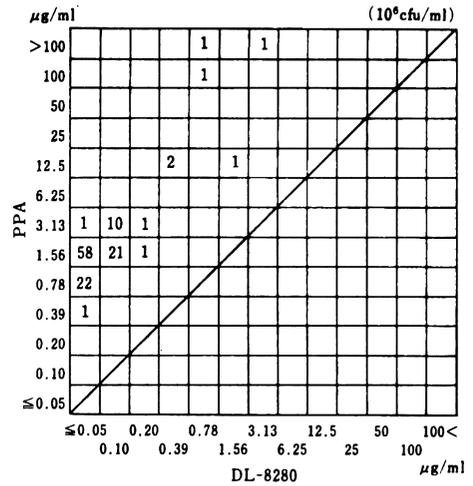
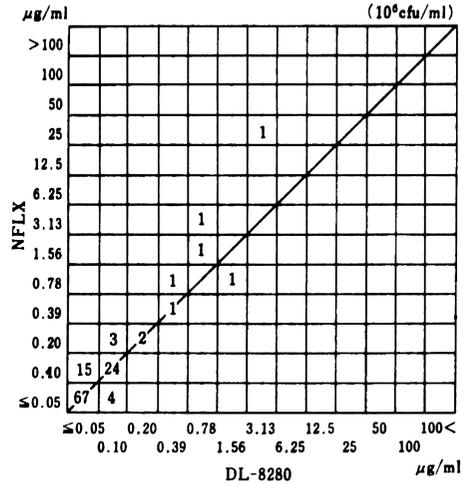


Fig. 4-(2) Correlograms of MIC between DL-8280 and NFLX, PPA and NA : *S. faecalis*

Fig. 4-(3) Correlograms of MIC between DL-8280 and NFLX, PPA and NA : gram negative rods

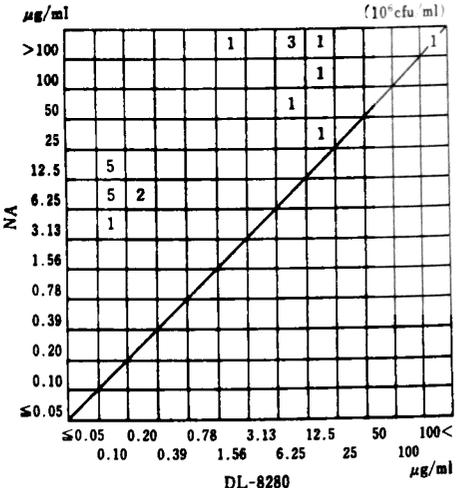
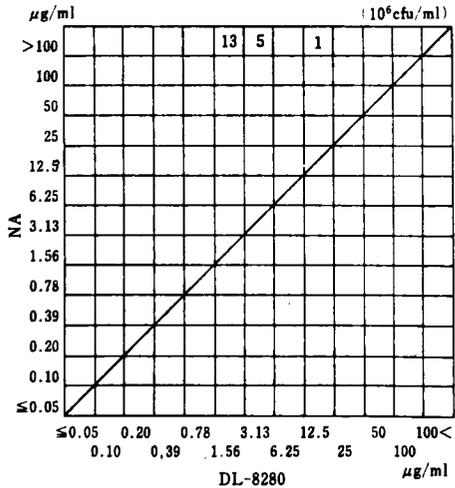
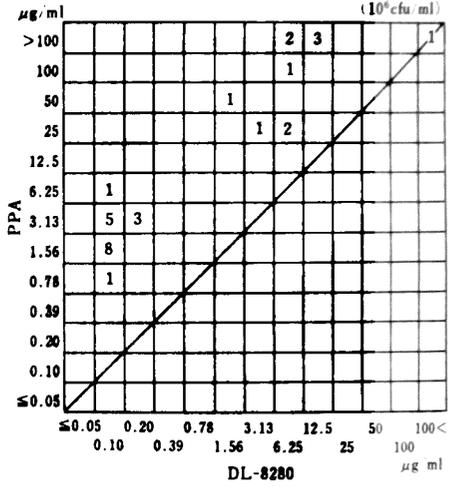
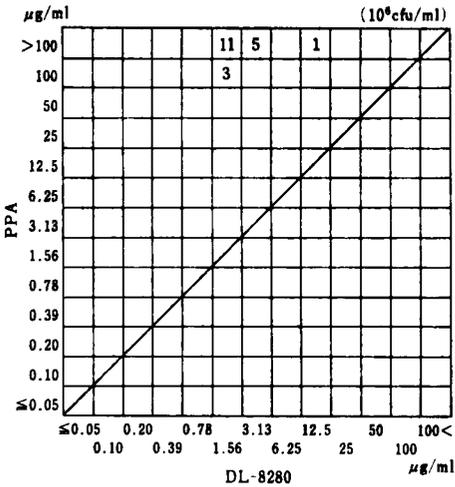
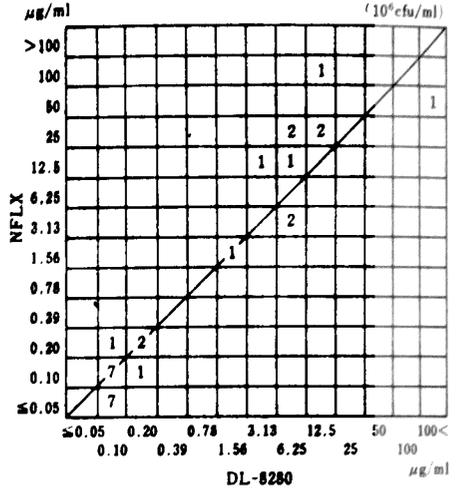
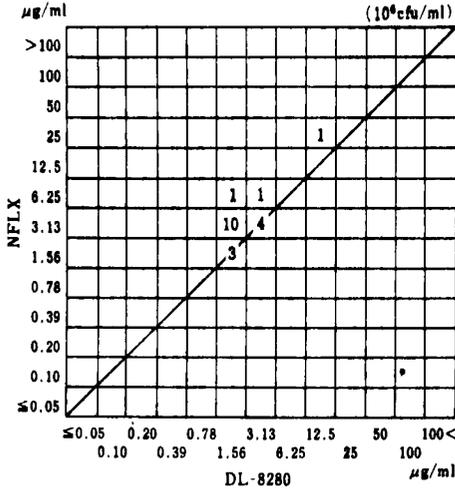


Table 7-(2) Bacteriological response to DL-8280 in acute simple cystitis fitting for criteria of UTI committee (78 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	66	66 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	6	6 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
GNR	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. saprophyticus</i>	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
Total	83	83 (100%)	

* Regardless of bacterial count

Table 8-(2) Bacteriological response of DL-8280 in acute simple cystitis unfitting for criteria of UTI committee (93 cases)

--Group I: 3rd or 4th day judgement--

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	2(2)**	2	
<i>S. saprophyticus</i>	3	3	
<i>S. epidermidis</i>	2(1)**	2	
<i>E. coli</i>	78(4)**	77(98.7%)	1
<i>P. mirabilis</i>	6(2)**	6	
<i>K. pneumoniae</i>	1(1)**	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>A. faecalis</i>	1	1	
GNR	1	1	
Total	98(10)**	97(99.0%)	1

Strains* appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>α-Streptococcus</i>	1
<i>Micrococcus</i> sp.	1
<i>A. faecalis</i>	1
Total	3

* Regardless of bacterial count

** Poly-microbial infection

Table 8-(1) Overall clinical efficacy of DL-8280 in acute simple cystitis unfitting for criteria of UTI committee

--Group I: 3rd or 4th day judgement--

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	75	6		5	1	1	1			89(95.7%)
	Decreased (Replaced)	3			1						4(4.3%)
	Unchanged										0(0%)
Efficacy on pain on urination		84 (90.3%)			8 (8.6%)			1 (1.1%)			Case total 93
Efficacy on pyuria		85 (91.4%)			7 (7.5%)			1 (1.1%)			
Excellent		75 (80.6%)			Overall effectiveness rate 93/93 (100%)						
Moderate		18 (19.4%)									
Poor (or Failed)		0									

Exe

Excellent

Table 9 Results of DL-8280 treatment
— 3rd or 4th day judgement —

Group	No. of cases	Efficacy		
		Normalized	Improved	Unchanged
I	93	41.9 %	58.1 %	0 %
II	23	43.5 %	56.5 %	0 %
III	11	18.2 %	72.7 %	9.1 %
IV	13	30.8 %	69.2 %	0 %
V	11	18.2 %	63.6 %	18.2 %
Total	151	37.7 %	60.3 %	2.0 %

Table 10 Relation of judgements between the
original and UTI committee's criteria
— 3rd or 4th day judgement —

Group	Original Committee	Normal- ized	Im- proved	Un- changed	Total
Good		18		18	
Poor				0	
Sub total	39	54	0	93	
II	Excellent	10	7		17
	Good		6		6
	Poor				0
	Sub totl	10	13	0	23
Total		49	67	0	116

Table 11-(1) Bacteriological response of DL-8280
in Group II (23 cases)
— 3rd or 4th day judgement —

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	1(1)**	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>Bacillus</i> sp.	1(1)**	1	
<i>E. coli</i>	19(3)**	19	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	2(1)**	2	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
Total	26(6)**	26 (100%)	

Strains* appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	1
<i>Micrococcus</i> sp.	1
Total	2

* Regardless of bacterial count

** Poly-microbial infection

Table 11-(2) Bacteriological response of DL-8280 in Group III (11 cases)
— 3rd or 4th day judgement —

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	7	7	
<i>P. mirabilis</i>	2	2	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
Total	11	11 (100%)	

Strains* appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>E. coli</i>	1
<i>E. aerogenes</i>	1
Total	2

* Regardless of bacterial count

Table 11-(3) Bacteriological response of DL-8280 in Group IV (4 cases)
— 3rd or 4th day judgement —

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	3 (1)**	3	
<i>P. maltophilia</i>	1 (1)**	1	
Total	5 (2)**	5 (100%)	

Strains* appearing after treatment

Isolates	No. of strains
Total	0

* Regardless of bacterial count

** Poly-microbial infection

Table 12 Bacteriological response of DL-8280 in all cases (131 cases)
— 3rd or 4th day judgement —

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	3 (3)**	3	
<i>S. saprophyticus</i>	4	4	
<i>S. epidermidis</i>	4 (1)**	4	
<i>Bacillus</i> sp.	1 (1)**	1	
<i>E. coli</i>	107 (8)**	106 (99.1%)	1 (0.9%)
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	10 (3)**	10	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>P. maltophilia</i>	1 (1)**	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1 (1)**	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	2	2	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>A. faecalis</i>	1	1	
GNR	1	1	
Total	140 (18)**	139 (99.3%)	1 (0.7%)

Strains* appearing after treatment

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	1
<i>Micrococcus</i> sp.	2
<i>α-Streptococcus</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>A. faecalis</i>	1
<i>E. aerogenes</i>	1
Total	7

* Regardless of bacterial count

** Poly-microbial infection

Table 13 Side effects

	Symptoms	Case No.	Severity	Days of appearance	Treatment	Duration of DL-8280 treatment after appearance
Digestive disturbance	Stomach discomfort	92	+	1	(-)	2
		165	+	2	(-)	12
		177	+	8	IPS(-)	4
	Heart burn Nausea	169	+	2	IPS	5
	Abdominal pain	105	+	3	Methaphyllin Buscopan	4
Hypersensitivity	Eruption (face)	17	+	2	(-)	1
	Itching (whole body)	73	+	1	(-)	2
	Itching (face)	101	+	6	(-)	2
		104	+	3	Clemastine fumarate	5
	Lip swelling	163	+	3	(-)	11

Incidence of side effects : 10/167 (6.0%)

Table 14 MIC₅₀ and MIC₈₀ values of *E. coli*, gram positive cocci and other gram negative rods isolated before DL-8280 treatment

Isolates	MIC ₅₀ (μg/ml)				MIC ₈₀ (μg/ml)			
	DL-8280	NFLX	PPA	NA	DL-8280	NFLX	PPA	NA
<i>E. coli</i> 121 strains	≤0.05	≤0.05	0.78 ~1.56	1.56 ~3.13	≤0.05 ~0.10	≤0.05 ~0.10	0.78 ~1.56	3.13 ~6.25
GPC 11 strains	0.39 ~0.78	0.78 ~1.56	50 ~100	>100	0.78 ~1.56	1.56 ~3.13	>100	>100
Other GNR 22 strains	≤0.05 ~0.10	≤0.05 ~0.10	1.56 ~3.13	6.25 ~12.5	3.13 ~6.25	1.56 ~3.13	12.5 ~25	>100

Inoculum size : 10⁶cfu/ml

COMPARATIVE STUDIES ON CLINICAL EFFICACY OF DL-8280
(100 MG/DAY, 3 DAYS TREATMENT) IN VARIOUS TYPES
OF FEMALE ACUTE SIMPLE CYSTITIS

YOSHIAKI KUMAMOTO, SHIGERU SAKAI, TSUGUO UMEHARA and TAKAOKI HIROSE
Department of Urology, Sapporo Medical College

SHOGO SHIMAMURA
Department of Urology, Sapporo Teishin Hospital

TAKAHIRO TAMIYA, KEIJI TAKATSUKA and SHINICHI MIYAMOTO
Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

AKIO HONMA and TATSUO AOYAMA
Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital

SEIJI FURUYA and EIJI YOKOYAMA
Department of Urology, Japan Red Cross Kitami Hospital

CHOSHO ENATSU
Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

HITOSHI TANDA and SHUJI KATO
Department of Urology, Higashi Sapporo Sanjukai Hospital

TSUNEAKI TORII and MASATAKA FUJITA
Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital

KATSUYUKI MITOBE and AKIRA NISHIO
Department of Urology, Sakata Municipal Hospital

DL-8280, a new pyridone-carboxylic acid type synthetic antimicrobial agent for oral use, was studied fundamentally and clinically and the following conclusions were obtained.

1) The MICs of DL-8280 against clinical isolates were determined. The MICs against 80% of GNR and 30% of GPC were 0.10 $\mu\text{g/ml}$ and less than 0.39 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2) The urinary concentration during 22~24 hours after a single oral administration at the dose of 100 mg was over 10 $\mu\text{g/ml}$ and this result suggested DL-8280 was the long-acting drug.

3) Clinical effect and side effect in female patients with acute simple cystitis including the urethral syndrome treated with 100 mg for 3~17 days orally were evaluated. A new original criteria was established for judgement of cases unfitting for criteria of UTI committee.

4) The clinical response in 78 female patients with acute simple cystitis fitting for criteria of UTI committee was excellent in 64 cases, moderate in 14 cases, and clinical efficacy rate was 100%.

5) All cases were divided to group I, II, III, IV and V and therapeutic effect was evaluated in each group. No significant difference in clinical efficacy was observed among all groups, except cases having only subjective symptoms group V by the new original criteria.

6) As to side effects, eruption, itching, lip swelling and gastrointestinal disturbance were observed in 10 cases and rate of appearance was 6.0%. But those were not severe.