

尿路感染症に対する DL-8280 の使用経験

赤坂俊幸・菅 一徳・大日向充・大堀 勉

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大堀 勉教授)

泌尿器科領域における尿路感染症 25 例に対し DL-8280 を投与し、UTI 薬効評価基準にもとづき、除外症例を除いた 20 例について治療効果を検討した。

投与方法は DL-8280 を 1 日量 200~400 mg とし 5~35 日間投与した。

臨床効果は、単純性尿路感染症 9 例では全例著効を示し、その有効率は 100%、複雑性尿路感染症 11 例では、著効 5 例、有効 1 例、無効 5 例で、その有効率は 55% であった。

細菌学的効果は、20 例に検出された 23 株中消失 19 株、存続 4 株で、消失率は 82.6% であった。

副作用は投与全症例 25 例中 4 例にみられ、1 例は投薬を皮疹のため中止したが、他の 3 例では、口渇感、好酸球増多、総ビリルビン上昇を認めたが、いずれも軽度のものであった。

本剤は、尿路感染症において強い抗菌力を有するすぐれた化学療法剤であると考えられた。

DL-8280 は、第一製薬株式会社に開発された新合成経口抗菌剤で、化学名を (±)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid といい、その構造式は Fig. 1 に示す通りである。

本剤は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的であるといわれる¹⁾。

今回私どもは、第一製薬株式会社より本剤の提供を受け、泌尿器科領域の尿路感染症に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 対象および方法

対象は昭和 57 年 6 月から同年 8 月までの間に当科外来に通院中あるいは入院中の 16~79 歳までの患者 25 名で、男子 10 名、女子 15 名である。このうち単純性尿路感染症は 10 例で、すべて急性膀胱炎であった。複雑性尿路感染症は 15 例で、その内訳は、慢性膀胱炎 10 例、慢性腎盂腎炎 5 例で、基礎疾患は前立腺肥大症 4 例、腎結石症 2 例、神経因性膀胱 2 例、膀胱腫瘍 2 例、水腎症 2 例、膀胱結石、尿道狭窄、前立腺癌がそれぞれ 1 例であった。

投与方法は DL-8280 を 100 mg×2/day (200 mg/day)

で投与したもの 13 例、100 mg×3/day (300 mg/day) が 8 例、200 mg×2/day (400 mg/day) が 4 例であった。投与期間は、5~35 日間であった。

II. 効果判定基準

総合臨床効果および細菌学的効果判定は、UTI 薬効評価基準²⁾にもとづき、急性単純性膀胱炎については 3 日目、複雑性尿路感染症については 5 日目に行った。しかし 25 例中 5 例は患者条件等により除外し、残りの 20 例について効果判定を行った。

III. 臨床成績

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 1, Table 2 に示す通りである。単純性尿路感染症においては、Table 1, Table 3 に示すごとく、9 例全例が著効を示した。

複雑性尿路感染症においては、Table 2, Table 4 に示したごとく、著効 5 例 (46%)、有効 1 例、無効 5 例であり、著効、有効を含めた有効率は 11 例中 6 例の 55% であった。疾患病態群別による群別総合有効率および構成率は Table 5 のごとくであり、単独感染の有効率は 50%、混合感染は 67% であった。カテーテルの有無での有効率をみると第 1 群が 33%、第 5 群が 0% と、他の群に比しカテーテル留置群の有効率が低かった。また複雑性尿路感染症において、DL-8280 200 mg/day 投与群 (4 例) と 300~400 mg/day 投与群 (7 例) との有効率を比較したところ、200 mg 投与群 25%、300~400 mg 投与群 71% と、300~400 mg 投与群の有効率の方が高い傾向を示した。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg X /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	23	F	Acute cystitis	100×2	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	≤0.025 —	Excellent	Excellent	—
2	66	F	Acute cystitis	100×2	5	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	≤0.025 —	Excellent	Excellent	—
3	27	F	Acute cystitis	100×2	5	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.05 —	Excellent	Excellent	Total bilirubin ↑
4	25	F	Acute cystitis	100×2	5	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.05 —	Excellent	Excellent	—
5	27	F	Acute cystitis	100×3	5	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	≤0.025 —	Excellent	Excellent	Eosinophilia
6	19	F	Acute cystitis	100×2	5	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.05 —	Excellent	Excellent	—
7	26	F	Acute cystitis	100×2	5	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.05 —	Excellent	Excellent	—
8	16	F	Acute cystitis	100×2	5	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.10 —	Excellent	Excellent	—
9	67	F	Acute cystitis	100×3	10	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	0.20 —	Excellent	Excellent	—
10	30	F	Acute cystitis	100×2	14	# —	— —	— —	— —	— —	—	Moderate	—

Before treatment
* After treatment

Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
						Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁵ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
11	72	M	Chronic cystitis P. H.	—	G-4	100×3	10	#	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	—
12	40	F	Chronic pyelonephritis Renal stone	—	G-3	100×2	6	#	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ³	0.39 0.39	Poor	Moderate	—
13	56	F	Chronic pyelonephritis Renal stone	—	G-6	200×2	12	#	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	0.78 3.13	Excellent	Excellent	—
14	48	M	Chronic cystitis N. B.	—	G-4	200×2	14	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	12.5	Excellent	Excellent	—
15	75	M	Chronic cystitis P. H. (post op.)	—	G-6	100×3	7	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ⁶	6.25 1.56	Excellent	Excellent	—
16	79	M	Chronic cystitis D. M., B. T.	—	G-4	200×2	35	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁴	3.13 12.5	Poor	Moderate	—
17	23	F	Chronic cystitis N. B. Bladder stone	+ (Urethra)	G-1	200×2	5	#	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	25 3.13	Poor	Moderate	Eruption
18	58	M	Chronic cystitis P. H. (post op.)	—	G-2	100×3	21	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	Excellent	Excellent	—
19	62	F	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	+ (Urethra)	G-5	100×2	28	+	<i>A. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ¹	12.5 0.20 1.56	Poor	Poor	—
20	16	M	Chronic cystitis Urethral stricture	+ (Urethra)	G-1	100×2	5	±	<i>P. rettgeri</i> <i>F. meningosepticum</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.10 100	Moderate	Moderate	—
21	69	M	Chronic cystitis B. T.	+ (Urethra)	G-1	100×2	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ¹	3.13 50	Poor	Moderate	—
22	56	F	Chronic cystitis Hydronephrosis	+ (Ureter)	—	100×3	7	+	—	—	—	—	Moderate	—
23	71	M	Chronic cystitis P. H.	—	—	100×3	7	#	—	—	—	—	Poor	—
24	67	M	Chronic pyelonephritis Prostatic cancer	—	—	100×3	5	+	—	—	—	—	Fair	—
25	56	M	Chronic pyelonephritis N. B.	—	—	100×2	5	—	—	—	—	—	Fair	Thirsty

* Before treatment

* After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	9									9 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		9 (100%)									Patient total 9
Effect on pyuria		9 (100%)									
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		9 (100%)						Overall effectiveness rate 9/9 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate											
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)											

Table 4 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		5			5 (46%)
Decreased					
Replaced			1	1	2 (18%)
Unchanged		1	2	1	4 (36%)
Effect on pyuria		6 (55%)	3 (27%)	2 (18%)	Patient total 11
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		5 (46%)		Overall effectiveness rate 6/11 (55%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		1			
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		5			

Table 5 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (27%)		1	2	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (9%)	1			100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (9%)			1	0%
	4th group (Lower UTI)	3 (27%)	2		1	67%
	Sub total	8 (72%)	3	1	4	50%
Polymicrobial infection	5th group (Cather indwelt)	1 (9%)			1	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (19%)	2			100%
	Sub total	3 (28%)	2		1	67%
Total		11 (100%)	5	1	5	55%

Table 6 Bacteriological response to DL-8280

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	0
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1
<i>S. faecalis</i>	1	1	0
<i>E. coli</i>	10	10 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1	0
<i>S. marcescens</i>	4	2 (50%)	2
<i>P. maltophilia</i>	1	1	0
<i>A. faecalis</i>	1	0	1
	23	19 (82.6%)	4

* Regardless of bacterial count

2) 細菌学的効果

DL-8280 投与前に分離された菌および株数は、Table 6のごとくで、消失率は82.6%であった。*E. coli*の消失率は100%であり、*S. marcescens*も株数が少ないが50%の消失率を示した。

IV. 副作用

DL-8280 を投与した25例の中に、皮疹、口渇感、好酸球増多、総ビリルビン軽度上昇が各1例みられた。皮疹の生じた1例は全身性に痒痒感も強く、投与開始後5日目で投薬を中止した。他の3例はいずれも軽度の副作用であり、投薬を中止するほどのものではなかった。また、20日間以上の長期投与例3例については副作用は認められなかった。

V. 考案

25例の尿路感染症患者にDL-8280を投与し、UTI薬効評価基準²⁾にもとづいて、20例に関し臨床効果を検討した。

総合臨床効果は、単純性尿路感染症においては100%の有効率を示し、複雑性尿路感染症では55%の有効率であった。この結果は、先に当教室で検討したPPA³⁾の有効率とほぼ同率であり、またNFLX⁴⁾より良好な成績であった。複雑性尿路感染症におけるカテーテル非留置群では7例中5例に著効を示したことより、このよう

なカテーテル留置のない複雑性尿路感染症に対する治療効果の向上が期待される。

細菌学的効果を見ると、DL-8280は他の同系薬剤に比し強い抗菌力を持つといわれているが¹⁾、私どもの成績でも分離されたほとんどの菌種において比較的低いMICを示した。分離菌の消失率をみても、*E. coli*は100%、*S. marcescens*も50%と良好で、全体で82.6%の消失率を示し、抗菌力の強さを裏付けていると思われる。これらの成績は、教室の高田⁴⁾によるNFLXのそれと比較しても、やや優れたものであった。

副作用は、DL-8280を投与した25例中4例にみられ、1例は投薬を中止せざるを得なかったものの、他は軽度のものであり比較的 safely に投与できると考える。

以上より、DL-8280は尿路感染症において強い抗菌力を有するすぐれた化学療法剤であると考えられる。

VI. 結語

諸種尿路感染症25例に対し、DL-8280 1日量200~400mgを5~35日間投与し、除外症例を除いた20例についてUTI薬効評価基準にもとづいて、その治療成績を検討し、次のような結果を得た。

1) 総合臨床効果は、単純性尿路感染症9例では全例(100%)が著効を示し、複雑性尿路感染症11例では、著効5例、有効1例、無効5例で、著効、有効を含めた有効率は55%であった。

2) 細菌学的効果では、20例に検出された23株中19株が消失し、消失率は82.6%であった。

3) 副作用はDL-8280を投与した25例中4例にみられたが、1例は皮疹で投薬を中止せざるを得なかったものの、他は軽度であった。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会 西日本支部總會, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 2) UTI研究会: UTI (尿路感染症)薬効評価基準, Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大堀 勉, 小原紀彰, 伊藤幸夫, 渡 修嗣: 尿路感染症に対するPipemidic acid (PPA)の使用経験, Chemotherapy 23: 2988~2992, 1975
- 4) 高田 耕, 榊原敏文, 大堀 勉: 複雑性尿路感染症に対するAM-715の使用経験, Chemotherapy 29 (S-4): 413~419, 1981

CLINICAL EXPERIENCE OF DL-8280 IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIYUKI AKASAKA, KAZUNORI SUGA, MITSURU OHHINATA
and TSUTOMU OHHORI

Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University
(Director: Prof. TSUTOMU OHHORI)

DL-8280 was administered to 25 patients with urinary tract infections for 5 to 35 days at daily dose of 200 mg, 300 mg or 400 mg. On the basis of criteria proposed by UTI study group, 20 cases could be evaluated.

The results obtained are as follows: 1) The overall clinical efficacy of DL-8280 was excellent in all cases with simple urinary tract infections (9 cases). In 11 cases with complicated urinary tract infections, overall clinical efficacy was excellent in 5 cases, moderate in 1 case and poor in 5 cases, and the overall effectiveness rate was 55%. 2) Bacteriologically 19 out of 23 strains isolated from urine were eradicated, and eradication rate was 82.6%. 3) Side effects were observed in 4 out of 25 cases; eruption, thirst, eosinophilia and slight elevation of total bilirubin in each case. They recovered to normal a few days after administration, or discontinuation of the drug.