

泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討

富永登志・金子裕憲・押 正也・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

石井泰憲

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

塚田 修

亀田総合病院泌尿器科

宮下 厚

三楽病院泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

浅野美智雄

東京都立豊島病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

弓削順二

東京都職員共済組合青山病院泌尿器科

松村敏之

関東労災病院泌尿器科

DL-8280 の臨床分離菌に対する抗菌力とその臨床効果について検討した。

E. coli, *K. pneumoniae* では全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。*P. mirabilis* では1株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示したが、他は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値であった。Indole positive *Proteus* 属でも1株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示したが、他は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。*S. marcescens* では半数が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した。*P. aeruginosa* では全て 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示したが、NFLX よりは1管程 MIC 値は劣っていた。

急性単純性膀胱炎 52 例、尿道炎 11 例、性器感染症 5 例、複雑性尿路感染症 59 例に本剤を使用した。UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎の有効率は 100% であり、複雑性尿路感染症の有効率は 67.5% であり、本剤は、経口抗菌剤として有効であり、かつ安全性の高い有用な薬剤であると思われる。

DL-8280 は、第一製薬研究所において 1980 年に開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であり、Fig. 1 の構造式を有する。グラム陰性桿菌のみならず陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力を持ち、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す¹⁾。

今回、われわれは本剤の提供を受け、泌尿器科領域における

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280

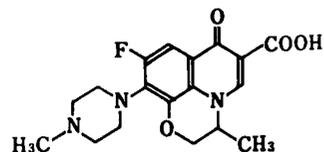


Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract (19 strains)

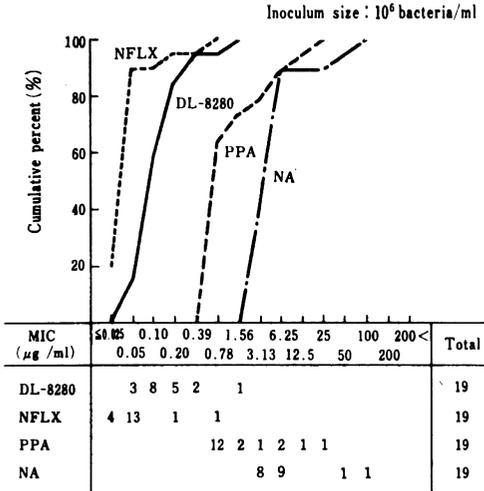


Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* isolated from urinary tract (15 strains)

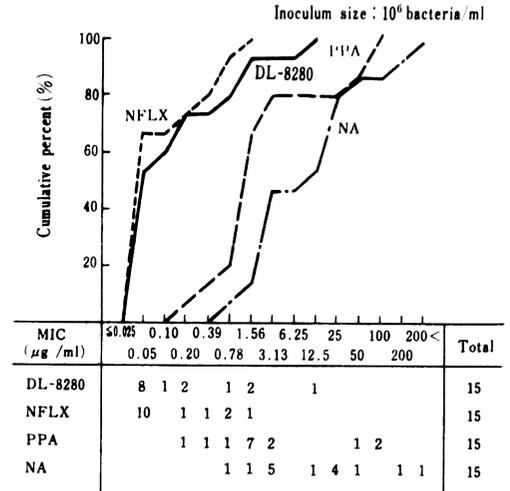


Fig. 3 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract (17 strains)

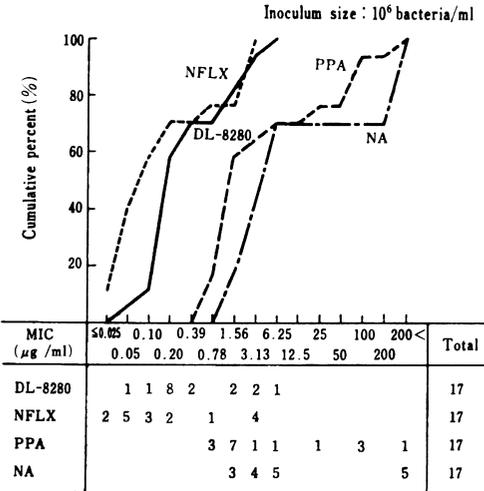
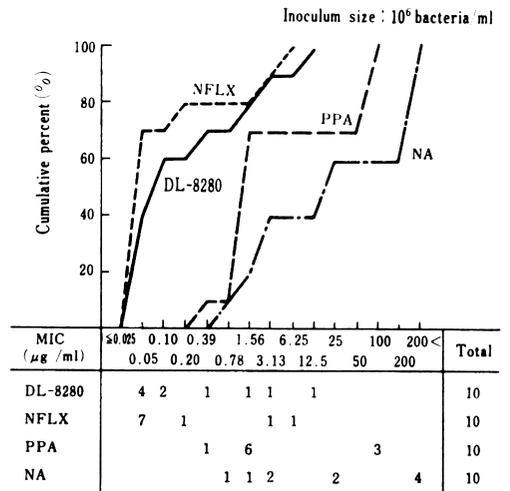


Fig. 5 Sensitivity distribution of indole (+) *Proteus* isolated from urinary tract (10 strains)



基礎的ならびに臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 被験菌と測定方法

最近、東京大学医学部泌尿器科において尿路感染症患者から分離された *Escherichia coli* 19株, *Klebsiella pneumoniae* 17株, *Proteus mirabilis* 15株, indole positive *Proteus* 属 10株, *Serratia marcescens* 13株, *Pseudomonas aeruginosa* 17株について、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準

法²⁾にて行い、接種菌量は 10⁶ bacteria/ml の 1白金耳とした。対照薬として Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX) の3剤を用いた。

2. 成績

各種の臨床分離株の DL-8280 および各対照薬の MIC を Fig. 2~Fig. 7 に示した。

E. coli 19株については、Fig. 2に示すように DL-8280 の MIC 値は 0.10 μg/ml に peak があり、全株 1.56 μg/ml 以下であった。NA の peak は 6.25 μg/ml に、PPA の peak は 0.78 μg/ml にあり、12.5 μg/ml 以上の耐性

Fig. 6 Sensitivity distribution of *S. marcescens* isolated from urinary tract (13 strains)

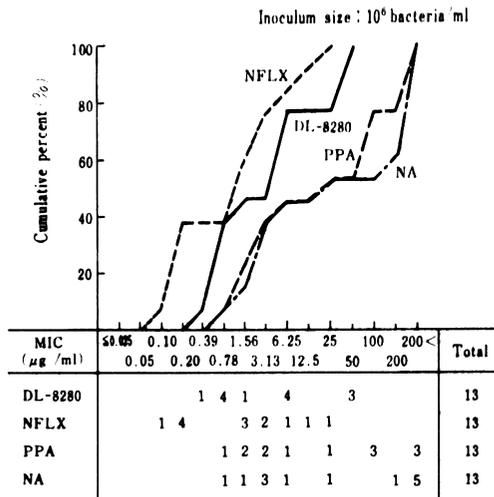
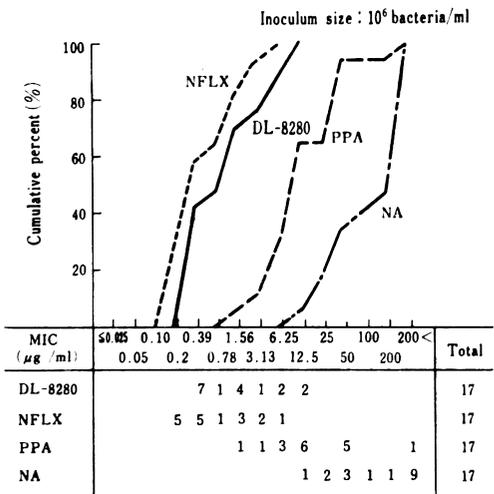


Fig. 7 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract (17 strains)



株が NA, PPA にそれぞれ 2 株認められた。NFLX の MIC 値の peak は 0.05 μg/ml にあり、全体として 1 管程 DL-8280 より優れていた。

K. pneumoniae 17 株については、Fig. 3 に示すように DL-8280 は 0.20 μg/ml に peak があり、全菌株 6.25 μg/ml 以下であった。NA, PPA よりはるかに優れているが、NFLX と比較して同等または 1 管程度悪い成績であった。

P. mirabilis 15 株については、Fig. 4 に示すように 14 株は DL-8280 に対し 1.56 μg/ml 以下の MIC 値を示

Fig. 8 Cross sensitivity of *E. coli* isolated from urinary tract against DL-8280 and PPA (19 strains)

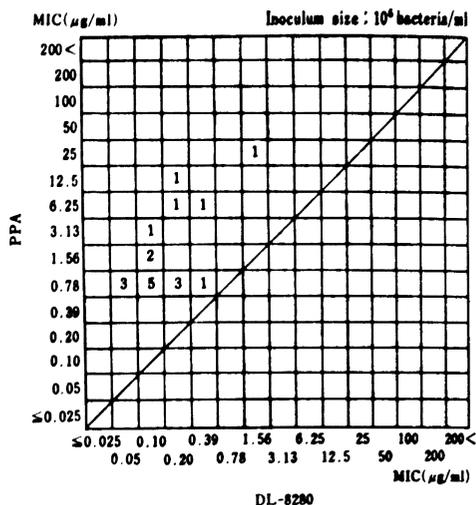
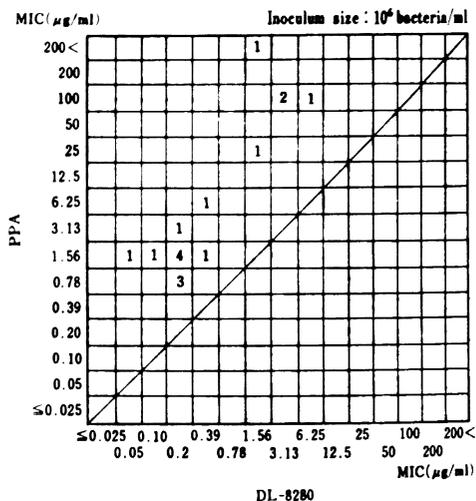


Fig. 9 Cross sensitivity of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract against DL-8280 and PPA (17 strains)



したが、1 株は 12.5 μg/ml の中等度耐性株であった。NA では 12.5 μg/ml 以上の耐性株が 8 株、PPA でも 50 μg/ml 以上の耐性株が 3 株認められ、DL-8280 は、この 2 剤より数段優れていたが、NFLX は全て 1.56 μg/ml 以下の MIC 値を示し、本剤より 1 管程度優れた抗菌力を示した。

Indole positive *Proteus* 属 10 株については、Fig. 5 に示すように、DL-8280 は NFLX とほぼ同等の抗菌力を示し、12.5 μg/ml の 1 株を除く 9 株は 3.13 μg/ml 以下の MIC 値を示した。NA, PPA に比して非常に優れ

Fig. 10 Cross sensitivity of *P. mirabilis* isolated from urinary tract against DL-8280 and PPA (15 strains)

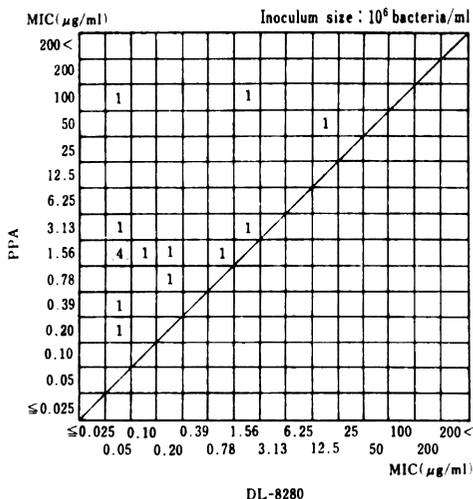


Fig. 12 Cross sensitivity of *S. marcescens* isolated from urinary tract against DL-8280 and PPA (13 strains)

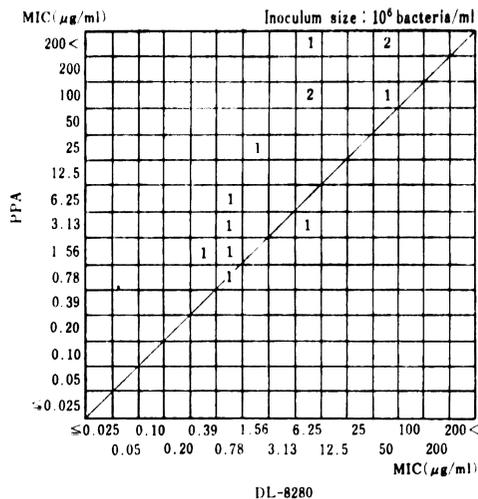


Fig. 11 Cross sensitivity of indole (+) *Proteus* isolated from urinary tract against DL-8280 and PPA (10 strains)

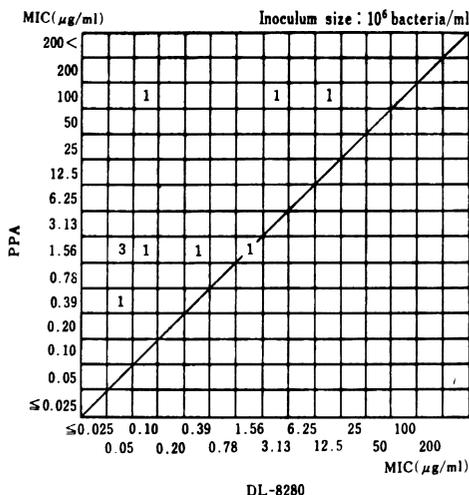
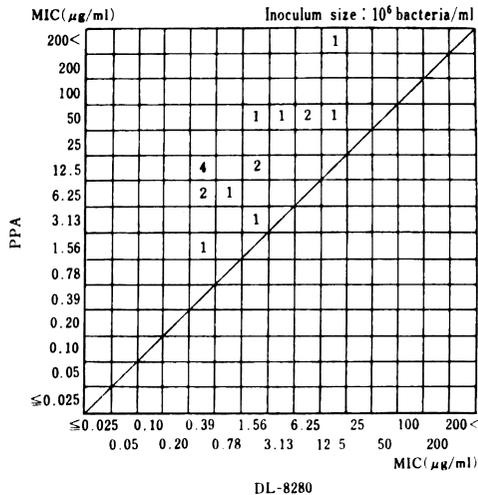


Fig. 13 Cross sensitivity of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract against DL-8280 and PPA (17 strains)



た抗菌力を示した。

S. marcescens 13 株については、Fig. 6 に示すように DL-8280 に対し 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 4 株、50 $\mu\text{g/ml}$ に 3 株と約半数が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、NFLX に比して 2 管程悪い成績であった。NA, PPA と比べると 2~4 管優れた成績であった。

P. aeruginosa 17 株については、Fig. 7 に示すように DL-8280 の MIC 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。NFLX より 1 管程 MIC

値は劣っているが、NA, PPA より 4~6 管優れており、強い抗菌力を有していた。

Fig. 8~Fig. 13 に DL-8280 と PPA の MIC 値の相関表を示した。*S. marcescens* の 2 株および indole positive *Proteus* 属の 1 株を除いた全ての菌株で DL-8280 が圧倒的に優れていた。特に *S. marcescens* で、PPA に 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した 3 株は、DL-8280 に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (1 株)、50 $\mu\text{g/ml}$ (2 株) の MIC 値を示し、PPA に 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した 3 株は、

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (bacteria/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr	
1	41	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	Good	-
2	49	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	Excellent	Good	-
3	43	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	≤0.025	Excellent	Good	-
4	22	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.10	Excellent	Excellent	-
5	53	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
6	43	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.10	Moderate	Good	-
7	45	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
8	28	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
9	45	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	Excellent	Excellent	Headache
10	56	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	-
11	26	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
12	49	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.20	Excellent	Excellent	-
13	34	F	A.S.C.	50×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.025	Excellent	Excellent	-
14	56	F	A.S.C.	50×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
15	50	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	0.10	Excellent	Good	-
16	21	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.10	Excellent	Excellent	-
17	41	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.05	Excellent	Excellent	-
18	19	F	A.S.C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	-

DL-8280 に 6.25 μg/ml (2株), 50 μg/ml (1株) の MIC 値を示した。その他の菌種では PPA 高度耐性株のほとんどが, DL-8280 に対して感受性を有していた。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1981年10月より1982年5月までに, 東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科において, 尿路性器感染症127例に対して本剤を使用した。その内訳は

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (bacteria/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr	
19	34	F	A.S.C.	50×3	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ /	0.20 /	Excellent	Excellent	—
20	61	F	A.S.C.	50×3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	>10 ⁵ /	— /	Excellent	Excellent	—
21	48	F	A.S.C.	100×2	3	+ —	## —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁵ /	0.05 /	Excellent	Excellent	—
22	56	F	A.S.C.	100×2	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.05 /	Excellent	Excellent	—
23	56	F	A.S.C.	100×2	3	# —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.10 /	Excellent	Good	—
24	52	F	A.S.C.	100×2	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	≤0.025 /	Excellent	Excellent	—
25	50	F	A.S.C.	100×2	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.05 /	Excellent	Excellent	—
26	63	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	## ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ /	≤0.025 /	Moderate	Good	—
27	31	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	0.05 /	Excellent	Good	—
28	24	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	≤0.025 /	Excellent	Good	—
29	42	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ /	≤0.025 /	Excellent	Good	—
30	42	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	≤0.025 /	Excellent	Good	—
31	31	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.05 /	Moderate	Good	—
32	31	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	# ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	— /	Moderate	Good	—
33	55	F	A.S.C.	50×3	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ /	0.10 /	Excellent	Excellent	—
34	52	F	A.S.C.	50×3	3	+ +	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.10 /	Moderate	Excellent	—
35	54	F	A.S.C.	50×3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	0.05 /	Excellent	Good	—
36	51	F	A.S.C.	50×3	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	— /	Excellent	Excellent	Nausea Headache

急性単純性膀胱炎 52 例, 慢性複雑性尿路感染症 59 例, 淋菌性尿道炎 8 例, 非淋菌性尿道炎 3 例, 前立腺炎 4 例, 副睾丸炎 1 例であった。1 日投与量は, 急性単純性膀胱炎では 50 mg×2, 3 例; 50 mg×3, 39 例; 100 mg×2, 5 例; 100 mg×3, 2 例; 200 mg×3, 3 例であり, 慢性

複雑性尿路感染症では 50 mg×3, 6 例; 100 mg×2, 5 例; 100 mg×3, 25 例; 200 mg×2, 5 例; 200 mg×3, 17 例; 200 mg×3 から 100 mg×2 への変更 1 例であり, 尿道および性器感染症では 50 mg×3, 6 例; 100 mg×3, 10 例であった。投与日数は 3~18 日で, 単純性は 3 日, 複

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (bacteria/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr	
37	29	F	A.S.C.	50×3	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	0.05 /	Excellent	Good	-
38	54	F	A.S.C.	50×3	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	0.05 /	Excellent	Good	-
39	46	F	A.S.C.	100×3	3	## -	+ ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	0.10 /	Moderate	Good	-
40	51	F	A.S.C.	100×3	3	## -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ /	— /	Excellent	Excellent	-
41	22	F	A.S.C.	200×3	3	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ /	— /	Excellent	Excellent	-
42	43	F	A.S.C.	200×3	3	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	0.10 /	Excellent	Excellent	-
43	28	F	A.S.C.	200×3	3	## -	# ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	0.05 /	Moderate	Excellent	-
44	55	F	A.S.C.	50×3	4	# -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	≤0.025 /	/	Good	-
45	35	F	A.S.C.	50×3	7	+ -	## ±	<i>E. coli</i> GPB	10 ⁵ 10 ⁴	≤0.025 /	/	Fair	-
46	75	F	A.S.C.	50×3	3	+ -	# ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	0.05 /	/	Good	-
47	60	F	A.S.C.	50×3	5	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁸ /	≤0.025 /	/	Good	-
48	71	F	A.S.C.	50×3	3	# -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ /	0.05 /	/	Good	-
49	70	F	A.S.C.	50×2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ /	0.05 /	/	Excellent	-
50	74	F	A.S.C.	50×3	3	# -	# -	<i>K. pneumoniae</i> -	>10 ⁵ /	0.20 /	/	Excellent	-
51	70	F	A.S.C.	50×3	3	## -	# -	<i>E. coli</i> -	>10 ⁵ /	0.05 /	/	Excellent	-
52	51	F	A.S.C.	50×3	7	— —	# ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ /	0.10 /	/	Good	-

* Before treatment
After treatment

** Inoculum size : 10⁶ bacteria/ml

*** UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

A.S.C. : Acute simple cystitis

雑性は5日間投与がほとんどであり、最大投与量は6,400mgであった。

効果判定はUTI薬効評価基準³⁾に準じて行った。UTI薬効評価基準に脱落した症例においては主治医判定のみを行った。副作用の判定は127例について行い、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、血液検

査の可能であった61例については、血液像、肝機能、腎機能の推移を検討した。

2. 成績

急性単純性膀胱炎の52例をTable 1に示し、またUTI薬効評価基準に脱落した9例を除く43例の総合臨床効果をTable 2に示した。症状の消失42例(97.7%)、

Table 2 Overall clinical efficacy of DL-8280 in acute simple cystitis (Criteria by the UTI committee)

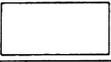
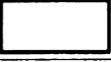
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	36	3	3				1			43(100%)
	Effect on bacteriuria										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		42 (97.7%)						1 (2.3%)			Patient total 43
Effect on pyuria		37 (86.0%)			3 (7.0%)			3 (7.0%)			
		Excellent		36 (83.7%)							Overall effectiveness rate 43 / 43 (100%)
		Moderate		7							
		Poor (including Failure)									

Table 3 Bacteriological response to DL-8280 in acute simple cystitis (Criteria by the UTI committee)

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	40	40 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
Total	43	43 (100%)	

* Regardless of bacterial count

Table 4 Bacteriological response to DL-8280 in acute simple cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	48	48 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
Total	52	52 (100%)	

* Regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment in acute simple cystitis

Isolate	MIC (µg/ml)			Inoculum size : 10 ⁶ bacteria/ml						Total
	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25≤	
<i>E. coli</i>	13/13	18/18	10/10	2/2						43/43
<i>P. mirabilis</i>		1/1	1/1							2/2
<i>K. pneumoniae</i>				1/1						1/1
<i>K. oxytoca</i>				1/1						1/1
Total (Eradicated %)	13/13 (100%)	19/19 (100%)	11/11 (100%)	4/4 (100%)						47/47 (100%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Clinical summary of complicated UTI patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation***		Side effects	
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (bacteria/ml)	MIC** (µg/ml)	UTI		Dr
53	70	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethral)	G-1	100 × 3	5	+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	—
54	54	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethral)	G-1	100 × 3	5	+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	Nausea
55	59	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethral)	G-1	100 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	—
56	51	M	C. C. C. BPH	+ (Urethral)	G-1	200 × 3	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	/	Moderate	Good	—
57	72	F	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethral)	G-1	200 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	/	Moderate	Excellent	—
58	77	M	C. C. C. Neurogenic bladder	(Urethral)	G-1	200 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	50	Moderate	Fair	—
59	71	M	C. C. C. BPH	+ (Urethral)	G-1	200 × 3	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ³	0.20	Excellent	Excellent	—
60	61	M	C. C. P. Ureter tumor	(Nephrostomy)	G-1	200 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	/	Poor	Poor	Heartburn
61	80	M	C. C. C. BPH	—	G-2	100 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	Poor	Fair	—
62	71	M	C. C. C. BPH	—	G-2	200 × 3	5	±	<i>Klebsiella</i>	10 ⁴	/	Moderate	Excellent	—
63	80	M	C. C. C. BPH	—	G-2	100 × 2	5	+	<i>Serratia</i>	10 ⁴	/	Poor	Fair	—
64	70	M	C. C. C. BPH	—	G-2	100 × 2	5	+	<i>K. edwardsii</i>	10 ⁴	/	Poor	Poor	—
65	44	M	C. C. P. Renal stone	—	G-3	100 × 3	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.20	Moderate	Good	—
66	55	M	C. C. P. Renal stone	—	G-3	100 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	/	Moderate	Excellent	—
67	69	F	C. C. P. Neurogenic bladder	—	G-3	100 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	3.13	Excellent	Good	—

Table 6 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (bacteria/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr	
68	54	F	C. C. P. Hydronephrosis Uterine cancer	—	G-3	200 × 3	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	12.5	Poor	Poor	—
69	62	F	C. C. P. Renal stone	—	G-3	200 × 3	5	+ +	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0-39	Moderate	Good	—
70	53	F	C. C. P. Hydronephrosis Renal stone	—	G-3	200 × 3	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	Moderate	Good	—
71	51	M	C. C. P. Renal stone	—	G-3	200 × 3	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.10	Excellent	Excellent	—
72	47	F	C. C. P. Renal stone	—	G-3	50 × 3	5	#	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁴	6.25	Poor	Poor	—
73	44	F	C. C. P. Diverticulum of the bladder	—	G-3	100 × 2	5	##	<i>S. viridans</i>	10 ⁴	—	Excellent	Good	—
74	53	M	C. C. P. Renal stone	—	G-3	100 × 2	5	##	<i>Flarobacterium</i>	10 ⁵	—	Moderate	Poor	—
75	53	F	VUR Nephrosclerosis	—	G-3	200 × 2	5	+ —	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	—
76	68	M	C. C. P. Nephritis	—	G-3	200 × 3	5	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴ 10 ⁵	1.56 3.13	Poor	Poor	—
77	70	M	C. C. C. Prostatic cancer	—	G-4	100 × 3	5	##	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	—	Excellent	Excellent	—
78	79	M	C. C. C. BPH Neurogenic bladder	—	G-4	100 × 3	5	# +	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.20	Moderate	Excellent	—
79	37	F	C. C. C. Uterine cancer	—	G-4	100 × 3	5	+ +	<i>E. coli</i> GPR	10 ⁶ 10 ³	≤0.025	Poor	Good	—
80	82	M	C. C. C. BPH Neurogenic bladder	—	G-4	100 × 3	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ <10 ³	6.25 100	Moderate	Good	—

Table 6 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation***		Side effects
						Dose (mg × day)	Duration (day)		Species	Count (bacteria/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr	
81	73	M	C. C. C. BPH	—	G-4	200 × 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ¹	0.10	Excellent	Excellent	—
82	77	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 3	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.05	Moderate	Good	—
83	60	M	C. C. C. BPH	—	G-4	200 × 2	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Excellent	—
84	81	M	C. C. C. BPH	—	G-4	200 × 2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—
85	20	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	100 × 3	5	+	<i>K. oxytoca</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁵ <10 ³	3.13 3.13	Moderate	Good	—
86	52	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethral)	G-5	100 × 3	5	#	<i>S. faecalis</i> <i>A. xylosoxidans</i> <i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁷ 10 ⁶	1.56 3.13 12.5	Poor	Poor	Al-p*
87	57	M	C. C. C. Neurogenic bladder VUR	+ (Urethral)	G-5	100 × 3	5	#	<i>A. xylosoxidans</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	25 12.5 3.13	Poor	Good	—
88	66	F	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Ureterostomy)	G-5	100 × 3	5	#	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁶	0.05 1.56	Moderate	Excellent	—
89	58	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Cystostomy)	G-5	200 × 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	1.56 50	Poor	Fair	—
90	66	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-6	100 × 3	5	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>Providencia</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ⁴	1.56 1.56 25 50	Poor	Good	—

Table 6 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation***		Side effects
						Dose (mg X/day)	Duration (day)		Species	Count (bacteria/ml)	UTI	Dr	
91	54	F	C. C. C. Ureteral stone	—	G-6	100 X 3	5	—	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.05 0.78	Excellent Fair	Anorexia
92	46	M	C. C. C. Hypospadias Urethral stricture	—	G-6	200 X 3	5	+	Ⓐ <i>S. faecalis</i> Ⓑ <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ³	—	Poor Good	—
93	69	M	C. C. C. Chronic prostatitis	—	G-2	50 X 3	7	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁸	>100 >100	— Poor	—
94	53	M	C. C. P. Renal stone	—	G-3	100 X 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Proteus</i>	10 ⁴ 10 ⁷ 10 ⁶	100	— — Poor	—
95	45	M	C. C. P. Renal stone	—	G-3	200 X 3	7	—	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	0.39	— Good	—
96	29	M	C. C. P. Hydronephrosis	—	G-3	200 X 3 100 X 2	7 11	+	<i>K. rhinoscleromatis</i>	10 ⁶	3.13	— Excellent	—
97	47	F	C. C. P. Hydronephrosis Renal stone	—	G-3	200 X 3	7	+	<i>C. freundii</i>	>10 ⁶	0.78	— Excellent	—
98	76	M	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	100 X 3	5	+	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁴ 10 ⁴	—	— Poor	—
99	75	F	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	100 X 3	14	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	— Good	—
100	39	F	C. C. C. Hysteromyoma	—	G-4	50 X 3	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	— Fair	—
101	66	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	100 X 3	14	—	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵	—	— Excellent	—
102	82	F	C. C. C. Prostatic tumor	+	G-5	50 X 3	14	—	<i>S. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 3.13	— Good	—

Table 6 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation***		Side effects	
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (bacte- ria/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI		Dr
103	75	F	C. C. P. Bladder tumor	+ (Nephrostomy)	G-5	50 × 3	14	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	≤ 0.025	/	Fair	-
104	38	F	C. C. P. Hydronephrosis	+ (Nephrostomy)	G-5	100 × 3	7	#	<i>K. ozonae</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁵ 10 ⁴	0.20 0.78 1.56	/	Good	-
105	71	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+ (Urethral)	G-5	100 × 3	7	+ ±	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵	100	/	Fair	-
106	23	F	A. C. C. Ureteral stone	-	G-6	50 × 3	7	#	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	≤ 0.025	/	Good	-
107	53	F	C. C. P. Ureteral stone	-	/	100 × 2	5	#	-	/	/	/	Poor	-
108	85	M	C. C. C. Urethral stricture Bladder stone BPH	-	/	100 × 3	6	#	-	/	/	/	Poor	-
109	73	M	C. C. C. BPH	-	/	200 × 3	5	#	-	/	/	/	Poor	-
110	68	F	C. C. C. Urethral calculus	-	/	200 × 3	5	+ +	-	/	/	/	Good	-
111	78	M	C. C. C. BPH	-	/	100 × 3	5	#	-	/	/	/	Poor	-

* Before treatment
* After treatment

** Inoculum size : 10⁵ bacteria/ml
*** UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

C. C. C. : Chronic complicated cystitis, C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis, A. C. C. : Acute complicated cystitis

Table 7 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI (Criteria by the UTI committee)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	12	6	6	24 (60.0%)
Decreased	2	1		3 (7.5%)
Replaced			2	2 (5.0%)
Unchanged	1	2	8	11 (27.5%)
Effect on pyuria	15 (37.5%)	9 (22.5%)	16 (40.0%)	Patient total 40
	Excellent	12 (30.0%)	Overall effectiveness rate 27/40 (67.5%)	
	Moderate	15		
	Poor (including Failure)	13		

Table 8 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by the type of infection (Criteria by the UTI committee)

Group		No. of (Shared) patients (rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	8 (20.0%)	4	3	1	87.5%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (10.0%)		1	3	25.0%
	3rd group (Upper UTI)	12 (30.0%)	4	5	3	75.0%
	4th group (Lower UTI)	9 (22.5%)	3	5	1	88.9%
	Sub total	33 (82.5%)	11	14	8	75.8%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (10.0%)		1	3	25.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (7.5%)	1		2	33.3%
	Sub total	7 (17.5%)	1	1	5	28.6%
Total		40 (100%)	12	15	13	67.5%

存続1例(2.3%),膿尿の正常化37例(86.0%),改善3例(7.0%),不変3例(7.0%)であり,細菌尿は全例陰

性化した。総合有効率は著効36例(83.7%),有効7例(16.3%)で100%であった。52例の主治医判定では著

Table 9 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI (Criteria by the UTI committee)

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>S. viridans</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	4	4 (100%)	
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	5	3 (60.0%)	2
<i>K. oxytoca</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>K. edwardsii</i>	1	(0%)	1
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	
<i>Serratia</i>	1	(0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	13	8 (61.5%)	5
<i>A. xylosoxidans</i>	2	(0%)	2
<i>Flavobacterium</i>	1	1 (100%)	
Total	49	35 (71.4%)	14

* Regardless of bacterial count

Table 11 Bacteria appearing after DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolate*	No. of strains	(Frequency of appearance)
GPR	1	(14.3%)
<i>Proteus</i>	1	(14.3%)
<i>Providencia</i>	1	(14.3%)
GNR	1	(14.3%)
<i>T. glabrata</i>	1	(14.3%)
<i>Candida</i>	1	(14.3%)
YLO	1	(14.3%)
Total	7	(100%)

* Regardless of bacterial count

効 29 例, 有効 22 例, やや有効 1 例で有効率は 98.1% であった。起炎菌は Table 3, Table 4 に示すように *E.*

Table 10 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75.0%)	1
<i>S. viridans</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	6	6 (100%)	
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	5	3 (60.0%)	2
<i>K. oxytoca</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100%)	
<i>K. edwardsii</i>	1	(0%)	1
<i>K. rhinoscleromatis</i>	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	2	2 (100%)	
<i>Serratia</i>	2	(0%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	18	9 (50.0%)	9
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
<i>A. xylosoxidans</i>	2	(0%)	2
<i>Flavobacterium</i>	2	2 (100%)	
Total	71	51 (71.8%)	20

* Regardless of bacterial count

coli が 48 株, うち UTI 薬効評価基準合致症例 40 株と大半を占め, 起炎菌は全て除菌された。投与後出現菌は GPR, GPB 各 1 株が認められた。保存し得た起炎菌 47 株について, 細菌学的効果を MIC との関係で検討した (Table 5)。いずれの菌種においても全株 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値であり, 除菌されている。

複雑性尿路感染症 59 例の臨床成績を示したものが Table 6 である。20 例が複雑性腎盂腎炎, 34 例が複雑性膀胱炎, 5 例が前立腺術後感染症であった。基礎疾患としては神経因性膀胱 17 例, 前立腺肥大症 14 例, 腎結石 10 例等が主なものである。UTI 薬効評価基準の患者条件に合致しないか, 5 日目判定を行っていない 19 例を除く 40 例の UTI 薬効評価基準による総合臨床効果をまと

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC (mg/ml)								Inoculum size : 10 ⁶ bacteria/ml								Total
	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 ≤				
	<i>S. aureus</i>						1/1								1/1		
<i>S. epidermidis</i>			1/1	1/1	1/1									3/3			
<i>S. faecalis</i>							2/2	1/1						3/3			
<i>E. coli</i>	2/2	3/3	1/1	1/1	2/2			2/2						11/11			
<i>C. freundii</i>						1/1								1/1			
<i>P. vulgaris</i>	1/1													1/1			
<i>K. pneumoniae</i>		1/1	1/1				1/2		0/1					3/5			
<i>K. oxytoca</i>			1/1				1/1	0/1						2/3			
<i>K. ozaenae</i>				1/1										1/1			
<i>K. rhinoscleromatis</i>								1/1						1/1			
<i>E. cloacae</i>				1/1					0/1					1/2			
<i>S. marcescens</i>									0/1					0/1			
<i>S. liquefaciens</i>						1/1								1/1			
<i>P. aeruginosa</i>				1/1			4/5			1/3		0/1	0/2	6/12			
<i>P. cepacia</i>								1/1						1/1			
<i>A. xylosoxidans</i>								0/1			0/1			0/2			
Total (Eradicated %)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	8/11 (72.7%)	5/7 (71.4%)	0/2 (0%)	1/3 (33.3%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/2 (0%)	36/49 (73.5%)			

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 13 Clinical summary of uro-genital infection patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Organism*	Dr's evaluation	Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			
112	39	M	Gonococcal urethritis	50×3	3	<u>N. gonorrhoeae</u> S. agalactiae S. agalactiae	Good	—
113	27	M	Gonococcal urethritis	100×3	5	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Excellent	—
114	27	M	Gonococcal urethritis	100×3	5	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Good	—
115	24	M	Gonococcal urethritis	100×3	5	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Excellent	—
116	46	M	Gonococcal urethritis	100×3	5	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Good	—
117	47	M	Gonococcal urethritis	50×3	7	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Excellent	—
118	25	M	Gonococcal urethritis	50×3	7	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Excellent	—
119	32	M	Gonococcal urethritis	50×3	4	<u>N. gonorrhoeae</u> —	Excellent	—
120	36	M	Non-gonococcal urethritis	100×3	5	— —	Excellent	—
121	44	M	Non-gonococcal urethritis	100×3	5	<u>S. viridans</u> —	Excellent	—
122	41	M	Non-gonococcal urethritis	100×3	5	<u>E. coli</u> —	Excellent	—
123	42	M	Acute prostatitis	50×3	11	<u>E. coli</u> —	Good	—
124	45	M	Acute prostatitis	100×3	7	<u>S. epidermidis</u> —	Good	—
125	25	M	Chronic prostatitis	100×3	5	<u>S. epidermidis</u> —	Excellent	—
126	32	M	Chronic prostatitis	100×3	14	— —	Fair	—
127	37	M	Acute epididymitis	50×3	7	— —	Good	—

* Before treatment

After treatment

めたのが Table 7 である。膿尿に関しては正常化 15 例 (37.5%), 改善 9 例 (22.5%), 不変 16 例 (40.0%) であり, 細菌尿に関しては陰性化 24 例 (60.0%), 改善 3 例 (7.5%), 菌交代 2 例 (5.0%), 不変 11 例 (27.5%) であ

り, 著効 12 例 (30.0%), 有効 15 例 (37.5%), 無効 13 例 (32.5%) で, 総合有効率は 67.5% であった。UTI 薬効評価基準の群別に従って分類し総合臨床効果をまとめたものが Table 8 である。単独感染は 33 例であり, そ

Table 14 Incidence of side effects and aggravation of laboratory test values during or after DL-8280 treatment

Item	No. of patients
Nausea	1
Nausea and headache	1
Anorexia	1
Heartburn	1
Headache	1
Elevation of Al-p	1

の内訳はカテーテル留置症例（第1群）8例，前立腺術後感染症（第2群）4例，その他の上部尿路感染症（第3群）12例，その他の下部尿路感染症（第4群）9例であった。混合感染は7例で，4例がカテーテル留置症例（第5群），3例がカテーテル非留置症例（第6群）であった。単独感染群では著効11例，有効14例，無効8例で，有効率75.8%と高率で，中でも第1群の有効率が87.5%と非常に優れた成績であった。混合感染群では著効1例，有効1例，無効5例で有効率は28.6%であった。主治医判定により評価した59例の複雑性尿路感染症の成績は著効18例，有効19例，やや有効8例，無効14例で，有効率は62.7%であった。つぎに菌種別に細菌学的効果を検討した。Table 9にUTI薬効評価基準に合致した症例，Table 10に複雑性尿路感染症の全症例における細菌学的効果を示した。Table 9では *P. aeruginosa* 13株，*E. coli* 7株，*K. pneumoniae* 5株，*S. faecalis* 4株，*S. epidermidis* 3株，*K. oxytoca* 3株等が主なものであり，49株分離され35株（71.4%）が除菌され，*P. aeruginosa* 5株，*K. pneumoniae* 2株，*A. xylosoxidans* 2株および *K. oxytoca*，*K. edwardsii*，*E. cloacae*，*S. marcescens*，*Serratia* 属各1株が存続した。Table 10では71株中51株（71.8%）が除菌された。投与後出現菌としては，Table 11に示すように，GPR，*Proteus* 属，*Providencia* 属，GNR，*T. glabrata*，*Candida* 属，YLO各1株ずつが認められた。保存し得た起炎菌49株について細菌学的効果をMICとの関係で検討した（Table 12）。0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下では全ての菌株が除菌されたが，6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上では9株中1株が除菌されたにすぎなかった。

尿路性器感染症の16例の臨床成績を示したのがTable 13である。8例の淋菌性尿道炎では，*N. gonorrhoeae* は8株とも除菌されたが，*S. agalactiae* との混合感染例では *S. agalactiae* は除菌されなかった。著効5例，有効3例で，有効率は100%であった。非淋菌性尿

道炎の3例では *S. viridans* 1株，*E. coli* 1株が起炎菌として同定され，1例では起炎菌の培養が陰性であった。投与後2株とも除菌され，主治医判定で全て著効であった。2例の急性前立腺炎では *E. coli*，*S. epidermidis* 各1株が起炎菌として同定され，投与後ともに除菌され，2例とも主治医判定で有効であった。慢性前立腺炎の2例では，1例からは起炎菌として *S. epidermidis* が同定され，投与後除菌され著効であったが，起炎菌が同定できなかった1例では症状の著明な改善なく，主治医判定でやや有効であった。急性副睾丸炎の1例は50 mg \times 3，7日間投与にて膿尿の改善，腫脹の縮小を見，起炎菌不明であったが，有効との主治医判定であった。

副作用は127例について検討した（Table 14）。自覚的副作用としては頭痛（No. 9, A.S.C.），嘔気と頭痛（No. 36, A.S.C.），嘔気（No. 54, A.S.C.），胸やけ（No. 60, C.C.P.），食思不振（No. 91, C.C.C.）を認めたが副作用のために薬剤の投与の中止を必要とする症例はなかった。この系統の薬剤において懸念される中枢神経系症状は1例にも認めなかった。血液生化学検査を行った61例中1例に極く軽度のアルカリフォスファターゼ値の上昇（前値9.3u \rightarrow 後値10.4u）を認めたが，本剤との関連は不明であった（Table 15）。

考 案

DL-8280は既存同系統のピリドンカルボン酸系薬剤に比較して，グラム陽性菌に抗菌力が優れていることが特長的であり，また嫌気性菌およびグラム陰性菌に対しても幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有しており，殺菌的に作用する。

同系統の薬剤に比して高い血中濃度が得られ，組織への移行も良好であり，尿中排泄も24時間以内に約80%以上が未変化体として回収され⁹⁾，尿路性器感染症の治療に最適であると思われる。

急性単純性膀胱炎に対して1日100~600 mgを3~7日間使用し，主治医判定による52例の成績は著効29例，有効22例，やや有効1例で有効率は98.1%であり，複雑性尿路感染症に対しては1日150~600 mgを5~18日間使用し，主治医判定による59例の成績は著効18例，有効19例，やや有効8例，無効14例で，有効率は62.7%であった。UTI薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症40例について群別に検討すると，本剤が経口剤であるため第3群，第4群が52.5%と比較的多くを占めているが，その成績は著効7例，有効10例，無効4例で，有効率は81.0%であり，またカテーテル留置の第1群で87.5%の有効率が得られたことは非常に良い成績であると思われる。第5群，第6群における有効率が28.6%と低く，全体としての成績を低下

Table 15 Laboratory findings before and after DL-8280 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Differential WBC count (%)				Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Electrolyte (mEq/L)				
					Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.								Mono.	Na	K	Cl	
28	B	466	13.7	42.5	7,900	0	1	76	20	3	18.2	12	5	5.4	13.5	0.8	141.5	3.7	101.2	
	A	450	13.6	41.5	4,700	3	0	47	49	1	14.8	10	4	6.0	13.2	0.8	142.3	3.7	103.8	
30	B	389	13.1	38.5	8,000	1	0	71	23	5	35.0	17	14	5.1	12.4	0.7	140.1	4.0	106.7	
	A	389	12.9	38.5	8,000	3	0	63	31	3	23.7	16	13	5.1	15.4	0.8	141.7	4.2	105.4	
31	B																			
	A	396	11.8	36.0	4,300	2	3	54	36	5	31.8									
33	B	469	13.5	42.0	7,200						23.3	19	18	71	13	0.9	143	4.1	104	
	A	477	14.0	44.0	6,500						20.2	12	2	69	14	0.7	145	4.1	102	
34	B																			
	A	396	9.1	28.9	5,200	3	6	48	40	3	28.0	19	9	43	14	1.0	146	3.9	108	
41	B	491	14.1	43.6	5,800						26.9	18	16	8.9	14.0	0.9	140	4.1	108	
	A	507	15.3	44.9	6,500						46.2	15	19	9.2	11.8	0.7	138	4.1	109	
42	B	420	13.0	39.0	6,400						26.9	20	21	5.1	18.0	0.9	140	3.9	108	
	A	417	12.7	38.9	5,400						27.1	19	16	4.3	13.7	0.8	142	4.1	109	
43	B	441	10.6	36.9	6,200						38.6	20	18	6.0	14.0	0.9	140	4.1	108	
	A	433	10.5	33.6	5,500						34.9	18	16	5.8	13.3	0.7	142	4.2	105	
44	B	411	13.0	37.5	5,200	0	2	42	52	4	28.7	20	9	6.8	16.9	0.8	144.6	4.6	203.5	
	A	425	13.2	38.5	5,200	1	1	45	52	1	25.9	26	14	6.7	11.8	0.7	143.6	4.6	102.3	
45	B	466	12.0	39.0	8,700	1	0	76	20	3	25.6	19	14	4.7	14.5	0.8	142.3	3.7	105.2	
	A	458	11.7	38.0	4,900	0	2	64	26	8	22.4	21	19	4.5	13.5	0.8	140.2	4.0	105.8	
47	B																			
	A	375	11.0	32.0	7,500	1	2	61	28	8	24.6	21	21	7.0	16	1.1	144	4.7	104	
48	B	408	12.8	39.5	8,000	0	0	74	24	2	22.8	15	10	7.5	12.9	0.8	144.3	3.7	107.1	
	A	394	12.9	38.5	6,800	2	0	53	40	5	24.0	14	6	7.5	11.2	0.7	144.3	4.0	106.5	
52	B	403	10.3	35.5	9,100	0	3	70	24	3	8.7	22	13	4.3	9	1.1	148	4.4	106	
	A	393	10.6	34.5	7,700	0	1	57	34	8	10.0	11	5	4.7	9	1.1	148	4.1	106	
53	B	376	12.7	35.0	5,200						231	228	10.6	21.9	1.5	141	3.7	107		
	A	347	11.7	32.6	5,300						162	157	9.9	21.8	1.4	139	3.5	107		
54	B	599	17.6	55.1	7,400	0	2	50	44	4	25.2	27	21	145	16	1.0	146	4.4	105	
	A	587	18.3	54.5	11,000	0	0	72	23	5	24.3	28	20	146	14	1.1	145	4.6	103	

Table 15 (Continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Differential WBC count (%)				Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Electrolyte(mEq/L)		
					Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.								Mono.	Na	K
B 57	414	10.9	36.8	6,200						32	20	8.0		16.9	1.0	140	4.2	108
A 404	404	10.8	33.6	5,300						22	16	7.9		15.4	0.9	142	3.1	106
B 58	470	15.0	46.0	5,900						20	18	4.9		17.0	1.0	142	4.3	110
A 480	480	15.1	45.1	6,200					21.9	24	20	5.9		16.1	0.9	140	3.1	108
B 59	420	11.9	39.0	6,100						47	50	8.1		19.0	1.2			
A 417	417	12.7	38.8	6,800					19.9	43	47	7.3		17.8	1.1			
B 60	505	15.0	48	8,000	0	2	65	32	1	15	11	5.3		17	1.19	143	4.4	106
A 505	505	15.1	48	8,500	0	3	64	29	4	21	10	5.1		18	1.19	147	4.4	106
B 61	404	12.9	38.1	6,100	0	2	52	38	9	19	13	7.6		16.1	0.8	141	4.7	107
A 409	409	13.5	38.2	5,700	1	1	49	41	7	18	11	7.1		18.9	0.7	140	4.4	108
B 62	311	10.4	31.0	5,900						19	17	5.2		11.2	1.0	138	4.2	101
A 335	335	11.2	33.2	3,400						21	19	5.2		11.7	0.9	142	4.3	102
B 65	552	16.6	52.0	9,500						24	50	75		11	0.9	143	4.0	103
A 536	536	16.4	50.0	7,200						3	37	69		12	0.9	141	4.1	103
B 70	451	14.0	40.1	6,200	0	1	56	41	2	18.5	26	8.0		20.0	0.8	142	4.3	108
A 433	433	13.5	39.9	4,500						26	26	7.9		17.8	0.7	140	4.1	106
B 71	480	14.9	43.8	7,800						24	22	7.4		16.0	0.9	141	4.0	108
A 495	495	15.4	46.5	6,400						21	21	6.4		13.9	1.0	142	3.9	109
B 75	367	9.6	31	5,600	1	0	57	38	1	19	22	5.7		14.1	0.81	141	4.7	102
A 376	376	9.6	31	6,200	0	2	58	38	2	14	14	5.8		13.3	0.94	147	5.0	107
B 77	399	13.0	38.1	7,700	0	2	52	36	10	45	26	5.6		21.1	1.1	138	4.7	106
A 395	395	12.3	37.8	7,800	1	2	43	44	10	45	29	5.7		18.5	1.1	140	4.6	104
B 80	391	12.3	34.7	5,000	1	3	69	20	7	23.9	25	6		38.0	1.2	133	4.3	100
A 384	384	11.8	35.0	5,300	0	4	66	24	6	25.1	16	6.2		32.7	0.7	139	4.9	106
B 83	447	12.0	38.5	5,500	0	2	54	34	10	30.0	20	7		12.5	1.00	142	4.0	108
A 484	484	11.7	38.0	7,600	2	2	75	15	6	35.7	13	4.7		10.8	0.96			
B 84	330	12.0	34.0	6,500	0	10	63	18	7	13	12	9		23	1.65	141	4.0	106
A 321	321	11.2	33.5	5,500	1	10	62	15	10	20.8	18	10		22	1.79	140	4.5	107
B 85	465	14.3	42.3	5,500						24.8	24	4.9		11	0.7	136	3.9	100
A 451	451	14.1	41.4	4,600						22.9	20	5.1		11	1.0	137	3.8	103

Table 15 (Continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Differential WBC count (%)				Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Electrolyte (mEq/L)			
					Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.								Mono.	Na	K	Cl
B 86	367	11.3	33.2	7,900	9	1	48	38	4	29.5	13	8	9.3	0.2	23	2.9	139	5.2	109
A 372		11.4	33.6	7,000	12	3	28	55	5	25.5	15	10	10.4	0.3	29	2.8	138	4.7	108
B 87	385	11.5	34.1	8,700	3	0	57	36	4	28.1	11	4	5.9	0.2	23	2.1	136	4.4	101
A 409		12.0	35.9	7,300	3	0	34	61	2	30.3	15	8	6.4	0.2	23	2.0	135	4.2	102
B 88	375	11.7	34.2	5,300	2	3	59	28	8	21.1	16	6	7.2	0.5	20.6	0.8	139	4.2	106
A 351		11.1	31.8	6,400	0	4	65	22	10	19.1	25	6	7.2	0.4	19.2	0.9	141	4.7	108
B 89	517	15.2	48	6,100	0	2	52	43	3		20	26	6.5	0.72	16.8	1.06	143	4.2	106
A 502		14.1	40.4	9,000	3	0	72	20	5	20.5	15	8	3.5	0.3	10	0.8	135	3.9	98
B 90	518	14.0	42.6	6,800	1	0	52	46	1	29.9	16	6	4.2	0.5	13	0.9	134	4.4	94
B 93	465	15.9	46.6	4,900	0	7	32	49	12	18.1	28	13	6	0.7	18	1.2	143	3.7	100
A 501		16.3	50.5	5,600	0	7	37	45	9	15.4	23	13	6	1.1	19	1.3	142	3.9	100
B 94	447	13.1	38.9	4,900	0	9	40	43	8	28.0	25	18	10	0.6	20	1.5	143	4.6	110
A 459		13.4	39.8	5,000	0.5	12.5	43.5	35.5	8.0	22.1	19	15	6	0.6	19	1.1	144	4.1	113
B 95	492	15.2	46.4	6,100	2	6	47	36	9	19.1	27	29	88	0.4	21	1.2	144	3.5	103
A 464		14.4	43.3	4,700	1	6	55	36	2	17.8	19	29	83	0.4	16	1.1	143	3.2	104
B 96	487	15.3	46.9	5,600						25.5	24	8	71	0.8	17	1.5	144	4.7	100
B 97	525	15.6	47.8	5,200	0	5	45	48	2	28.1	41	57	89	0.7	11	0.8	143	3.9	105
A 525		15.9	46.5	6,200	0	5	45	48	2	25.4	40	42	88	0.7	14	0.7	139	4.7	101
B 98	353	11.8	36.5	4,700	2	1	67	18	12	17.3	21	12	82	0.3	45	1.3	142	4.1	105
B 99	330	11.1	34.0	3,400						13.5	26	2			20	1.2	153	4.7	109
A 363		12.1	37.0	4,000						17.0	16	8	9.5	0.4	19	1.2	146	4.3	103
B 101	473	12.8	38.8	7,400							14	6	3.1	0.5	11	0.8	133	4.0	96
A 474		13.0	38.8	6,200							14	6	2.9	0.5	10	0.8	133	4.2	98
B 102	370	11.8	37.0	5,500						22.6	21	12	6.1	0.5	14	0.9	149	3.7	106
A 388		12.3	39.0	5,200						27.2	24	16	6.9	0.8	14	1.3	150	4.1	107
B 103	345	10.0	32.0	5,600						39.5	16	13	6.9	0.4	20	1.8			
A 353		10.0	32.5	4,400						26.7	21	11	7.3	0.3	17	1.5			
B 105	383	12.7	38.0		9	1	46	41	3	26.1	22	22	3.9	0.5	18	1.5			
A 409		13.2	41.0		9	3	39	44	5	19.1	18	14	4.3	0.5	12	1.7			

Table 15 (Continued)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Differential WBC count (%)				Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-p (u)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Electrolyte (mEq/L)			
					Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.								Mono.	Na	K	Cl
106	B	470	13.5	41.0	6,200	4	1	66	26	3	28.0	8	7	3.9	8.4	0.8	142.3	3.8	106.8
	A	458	13.4	39.0	4,100	4	3	55	30	8	27.0	13	9	3.8	13.4	0.7	141.0	4.0	106.1
108	B	411	12.4	36.2	4,800						27.4	27	15	8.1	19	1.3	140	3.6	104
	A	427	12.5	37.7	5,000						19.7	28	13	7.5	19	1.1	142	4.1	107
109	B	470	16.2	46.1	4,800						26.1	23	20	6.1	19.0	1.0	142	4.0	109
	A	462	15.9	44.9	5,900						21.0	24	22	6.8	18.0	0.9	141	4.1	108
110	B	359	12.8	36.9	5,800						28.0	28	24	7.0	13.0	0.9	139	4.2	109
	A	380	13.0	39.0	5,600						24.0	24	22	6.8	12.6	1.0	140	4.1	108
111	B	406	9.8	34.5	7,900						34.1	26	6	87	18	1.3	145	4.2	109
	A	405	9.7	33.5	8,000						30.7	20	10	91	15	1.2	145	4.4	100
113	B	552	16.5	50.5	8,800	4	3	58	34	1	35.5	30	60	72	13	1.1	140	4.0	103
	A	553	16.4	50.5	8,600	1	1	64	30	4	30.6	42	72	80	17	1.1	136	3.8	102
115	B	520	15.3	46.7	10,500	0	0	78	16	6	28.5	14	15	71	14	0.9	140	4.0	103
	A	495	14.8	44.5	4,700	3	7	55	33	2	33.9	44	27	69	14	1.0	143	4.1	104
116	B	500	14.5	44.4	7,900						32.4	39	67	78	14	1.0	142	4.2	104
	A	499	14.4	44.6	7,300						36.3	42	62	74	16	0.9	140	4.0	101
117	B	446	15.4	46.8	8,700						25.9	15	12	96	11	0.9	143	4.2	106
118	B	606	17.7	54.4	5,000						28.4	33	37	145	14	1.1	144	3.9	100
	A	456	14.3	44.0	6,400	0	3	54	38	5	24.7	32	29	81	13	1.0	145	3.9	108
121	B	451	14.2	43.5	5,800	2	0	55	34	9	23.8	33	23	74	9	1.0	145	3.9	108
	A	506	15.3	46.0	6,900	1	1	71	22	5	19.0	19	12	9.5	12.1	0.8	148.0	3.8	109.9
123	B	500	15.3	45.5	6,700	1	1	42	48	8	16.7	24	21	10.9	9.4	0.9	145.8	3.7	109.5
	A	429	13.6	39.0	8,300	2	3	44	43	8	30.9	17	9	4.9	9.6	1.0	143.5	3.5	105.2
124	B	428	13.2	39.0	5,800	5	4	38	52	1	18.0	13	11	4.8	15.5	1.1	143.6	3.8	101.3
	A	547	17.1	52.0	7,200						24.0	23	32	113	12	1.2	143	4.2	105
125	B	546	16.3	50.6	5,300						25.2	24	27	107	12	1.0	140	4.3	105
	A	533	15.9	51.0	14,000						18.0	27	31		10	1.2	156	4.3	111
127	B	501	15.2	46.5	6,300						20.9	28	31		9	1.1	150	4.4	107
	A																		

B : Before treatment, A : After treatment

させているが、この原因としては、混合感染菌のうち1菌種のみが存続したものが多く、*in vitro* における抗菌力から予想されるほどの効果が得られなかったためと思われる。600 mg を7日間投与、その後200 mg を11日間投与して3.13 $\mu\text{g/ml}$ のMIC値の *K. rhinoscleromatis* が除菌された症例、また150 mg を14日間投与して3.13 $\mu\text{g/ml}$ のMIC値の *S. faecalis*, *P. cepacia* が除菌された症例等があり、投与量、投与期間を増加すればかなり有効症例は増えるものと思われた。尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎の16例では、慢性前立腺炎1例でやや有効であったが、他の15例は著効または有効であり、本剤の血中、組織内への移行が良く、また尿中回収率が高いことを反映している結果であると思われる。

第30回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム⁴⁾における成績と我々の成績とを比較すると、急性単純性膀胱炎では我々の成績がやや良かったが、複雑性尿路感染症の成績は13%程有効率が劣っていた。これは我々の症例では1日150 mg, 200 mg 投与例が比較的多かったためと思われる。

起炎菌のMIC値と細菌学的効果を比較すると、急性単純性膀胱炎の47株では、起炎菌のMIC値は全て0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、全てが除菌された。複雑性尿路感染症においても0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMIC値を示す菌は全て除菌された。1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を示す菌は27株ありこのうち14株が除菌されているが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を示す菌は4株とも存続している。これは

100 mg 投与時の血中濃度が約1 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与時の血中濃度が約2 $\mu\text{g/ml}$ のpeakを示すとの成績⁴⁾と非常に良く相関している。尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎の起炎菌のMIC値は測定していないが、*S. agalactiae* 以外は全て消失しており、起炎菌は25 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMIC値であったと推測される。

副作用としては、嘔気、食思不振、頭痛、胸やけ、各1例と、嘔気と頭痛の生じた1例の計5例(3.94%)を認めた。中枢神経系の副作用は認めなかった。投与前後または投与後に血液一般検査、血液生化学的検査を行った61例中1例にアルカリフォスファターゼの軽度上昇を認めたが、本剤との関連は不明であった。副作用に関しては新薬シンポジウムの結果とほぼ同じ比率であった。以上の成績より、DL-8280は経口抗菌剤として尿路および生殖器感染症に対し有効であり、かつ安全性の高い有用な薬剤と思われる。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UME, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUBASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548-553, 1982
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 16: 98-99, 1968
- 3) UTI研究会: UTI(尿路感染症)薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321-341, 1980
- 4) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATIONS OF DL-8280
IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIRONORI KANEKO, MASAYA OSHI,
HIROICHI KISHI and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Director : Prof. TADAO NIIJIMA)

YASUNORI ISHII

Department of Urology, Saitama Central Hospital of Social Health Insurance

OSAMU TSUKADA

Department of Urology, Kameda General Hospital

ATSUSHI MIYASHITA

Department of Urology, Sanraku Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

HIROSHI NITOH

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital

TOSHIYUKI MATSUMURA

Department of Urology, Kanto Rosai Hospital

DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, was evaluated in the urological field and the following results were obtained.

DL-8280 showed potent antibacterial activities against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. It was especially more potent than nalidixic acid and pipemidic acid against all species.

DL-8280 was administered to 52 cases with acute simple cystitis, 59 cases with complicated urinary tract infections, 11 cases with urethritis and 5 cases with genital infections. DL-8280 was effective in 51 cases out of 52 cases with acute simple cystitis. Effective rate for 59 cases with complicated urinary tract infections was 62.7%. Of 11 cases with urethritis and 5 cases with genital infections, clinical efficacy was excellent in 9 cases, good in 6 cases and fair in 1 case. Side effects during therapy were nausea, headache, anorexia, heartburn, and nausea and headache (each 1 case).

DL-8280 thus appears to be safe and suitable for use in urinary tract infections.