

## 尿路感染症に対する DL-8280 の臨床的検討

清田 浩・小野寺昭一・鈴木博雄・岸本幸一  
望月 篤・後藤博一・町田豊平  
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

泌尿器科領域の尿路感染症 36 例に対し、DL-8280 を投与し、その臨床効果および副作用について検討を行った。投与方法は原則として単純性尿路感染症に対しては 1 回 100~200 mg を 1 日 2 回 3 日間、複雑性尿路感染症に対しては 1 回 100~200 mg を 1 日 2~3 回 5 日間とした。

総合臨床効果は、単純性尿路感染症 10 例で 100%、複雑性尿路感染症 26 例で 86% の有効率であった。これらの症例のうちで UTI 薬効評価基準で判定できた症例 20 例に対する有効率は、単純性膀胱炎に対しては 100%、複雑性尿路感染症に対しては 86% で、総合有効率は 90% であった。

副作用は、自覚的には 1 例に下痢が出現し、また検査所見で 2 例に transaminase の上昇が認められたが、これらは本剤投与中止後改善した。

DL-8280 は第一製薬(株)で開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤は従来の同系統の合成抗菌剤である NA, PPA などに比べ広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力をもつ尿中排泄型の抗菌剤といわれている<sup>1)</sup>。そこで今回われわれは尿路感染症に対し本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

### I. 対象と投与方法

対象は昭和 57 年 4 月から 7 月までに東京慈恵会医科大学付属病院泌尿器科に通院あるいは入院した尿路感染症の患者計 36 症例である。その年齢分布は 20 歳から 80 歳までで、男性 24 例、女性 12 例であった。疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎 8 例、急性単純性腎盂腎炎 2 例、慢性複雑性膀胱炎 18 例、慢性複雑性腎盂腎炎 8 例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は、前立腺肥大症 8 例、前立腺癌 4 例、腎結石 5 例、膀胱腫瘍 3 例、そして腎嚢胞、尿管結石、膀胱結石を伴う前立腺肥大症と神経因性膀胱、陰萎瘻が各 1 例であった。

投与方法は、単純性尿路感染症に対して 1 回 100 mg 1 日 2 回内服が 8 例、1 回 200 mg 1 日 2 回内服が 2 例、複雑性尿路感染症に対して 1 回 100 mg 1 日 2 回内服が 1 例、1 回 200 mg 1 日 2 回内服が 19 例、1 回 200 mg 1 日 3 回内服が 6 例で、投与期間は原則として単純性尿路感染症に対して 3 日間、複雑性尿路感染症に対して 5 日間とした。

### II. 効果判定と副作用

効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第二版)<sup>2)</sup> に従って行ったが、投与日数、対象疾患、あるいは細菌尿、膿尿の程度などで UTI 薬効評価基準の適用の不可能な症例については、主治医判定として次のような基準に従

た。すなわち、自覚症状、膿尿、細菌尿の 3 項目のすべてが正常化したものを著効、何れか 2 項目が正常化あるいは改善したものを有効、その他の場合は無効として、著効、有効、無効の 3 段階に分けて評価した。

副作用に関しては、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、また投与前後の血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

### III. 臨床成績

#### a) 単純性尿路感染症

症例は、急性単純性膀胱炎 8 例、急性単純性腎盂腎炎 2 例の計 10 例であった (Table 1)。起炎菌は *E. coli* が 6 例、*P. mirabilis* が 1 例、*Klebsiella* が 1 例、*E. coli* と *S. faecalis* の混合感染が 1 例であったが、本剤投与により全例菌は消失した。急性単純性膀胱炎のうち、UTI 薬効評価基準により判定可能であったものは 6 例で、いずれも自覚症状、膿尿、細菌尿が正常化した著効例で、有効率 100% という成績であった (Table 2)。また、UTI 薬効評価基準の適用が不可能であった 4 例を含めた 10 例に対する主治医判定では、著効 8 例、有効 2 例と全例有効以上の成績が得られた。

#### b) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症 26 例の臨床成績を Table 3 に示した。UTI 薬効評価基準により判定可能であったのは 14 例で、それを疾患別に 6 群に分け、臨床効果をまとめたのが Table 4 である。単独感染は 6 例であり、その内訳は前立腺術後感染症 (第 2 群) 2 例、上部尿路感染症 (第 3 群) 1 例、下部尿路感染症 (第 4 群) 3 例であった。混合感染は 8 例であり、カテーテル留置例 (第 5 群) 2

Table 1 Clinical response of DL-8280 in simple UTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect
				Dose (mg/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	UTI	Dr.	
1	20	F	A.S.C.	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Ex.	Ex.	-
2	23	F	A.S.C.	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Ex.	Ex.	-
3	36	F	A.S.C.	100×2	3	+	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Ex.	Ex.	-
4	69	F	A.S.C.	100×2	3	+	+++	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	Ex.	Ex.	-
5	36	F	A.S.C.	100×2	3	+	+++	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>6</sup>	Ex.	Ex.	-
6	44	F	A.S.C.	100×2	3	+	+++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	Ex.	Ex.	-
7	29	F	A.S.C.	100×2	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>		Ex.	-
8	25	F	A.S.C.	100×2	3	+	+	-	-		Mo.	-
9	20	F	A.S.P.	200×2	5	+	+++	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		Mo.	-
10	57	M	A.S.P.	200×2	3	+	±	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		Ex.	-

\* Before treatment  
After treatment

Ex.: Excellent  
Mo.: Moderate

例、非留置例（第6群）6例であった。単独感染では著効1例、有効5例であり、その有効率は100%であった。混合感染では著効1例、有効5例、無効2例で有効率は75%で、複雑性尿路感染症に対する総合有効率は86%であった。またUTI薬効評価基準の適用が不可能であった12例を含めた26例に対する主治医判定では著効5例、有効14例、無効3例、判定不能4例で有効率86%という結果であった。

Table 5は複雑性尿路感染症における膿尿と細菌尿に対する効果についてまとめたものであるが、膿尿が正常化したのが2例（14%）、不変が12例（86%）で、細菌尿が陰性化したものが12例（86%）、不変が2例（14%）であった。

複雑性尿路感染症に対する細菌学的効果を菌種別に検討したのがTable 6である。*S. faecalis* 4株、非溶血性 *Streptococcus* 1株、*E. coli* 3株、*K. pneumoniae* 2株、*P. vulgaris* 1株、*P. mirabilis* 1株、*P.morganii* 1株、*E. cloacae* 2株、*Citrobacter* 2株、*Serratia* 6株は全て消

失し、*S. epidermidis* は5株中4株が、*P. aeruginosa* も4株中3株が消失した。*C. albicans* 1株は存続した。全体的には33株のうち30株が消失し、細菌学的効果は91%という有効率であった。なお、本剤投与後の菌交代は認められなかった。

#### IV. 副作用

副作用は、複雑性尿路感染症の症例24に投与2日目より下痢が出現したが、止瀉剤を投与することなく本剤投与終了後4日目に消失した。

臨床検査において、複雑性尿路感染症の症例16と症例21の2例にtransaminaseの上昇が認められた。症例16は本剤投与前にGOT 15 mIU/ml, GPT 13 mIU/mlであったが、投与終了2日後にGOT 40 mIU/ml, GPT 39 mIU/mlと上昇し、投与終了88日目にGOT 17 mIU/ml, GPT 13 mIU/mlと正常化した。症例21は本剤投与前にGOT 22 mIU/ml, GPT 33 mIU/mlであったが、投与終了後4日目にGOT 135 mIU/ml, GPT 212 mIU/mlと上昇し、投与終了後98日目にGOT 19 mIU/ml, GPT

Table 2 Overall clinical efficacy of DL-8280 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	6									6 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		6 (100%)									Case total 6
Efficacy on pyuria		6 (100%)									
Excellent		6 (100%)						Overall effectiveness rate 6/6 (100%)			
Moderate											
Poor											

12 mIU/ml と正常化した。2 症例とも発熱、黄疸等の自他覚所見はみられなかった。

#### V. 考 察

DL-8280 は新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤で従来の同系統の薬剤である NA, PPA などと比べグラム陽性およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力をもつといわれている。また本剤の吸収・排泄に関しては 200 mg の経口投与で 2 µg/ml の最高血中濃度が得られ、その半減期も 4~5 時間と長く、体内でほとんど代謝されず、投与後 24 時間までに未変化のまま 80~90% が尿中に排泄されるといわれる<sup>1)</sup>。従って尿路感染症治療薬としての有用性が期待できるため、今回われわれは尿路感染症 36 例に対し、本剤を投与し、その臨床効果および副作用を検討した。

急性単純性膀胱炎 8 例に対して本剤を 1 回 100 mg 1 日 2 回投与したが、全例著効で有効率 100%、このうち UTI 薬効評価基準で判定可能な 6 例も全例著効で有効率 100% という良好な成績を得た。これらの起炎菌は *E. coli* 5 株、*P. mirabilis* 1 株、*Klebsiella* 1 株、*S. faecalis* 1 株と *E. coli* が多かったが、*E. coli* を含む他の菌種も全て消失し、1 日 200 mg 投与で十分な臨床効果が期待できると考えられた。

急性単純性腎盂腎炎 2 例に対しては 1 例は細菌尿、膿尿、および臨床症状の消失がみられ著効であったが、他

の 1 例は細菌尿、臨床症状は消失したものの膿尿が持続し、有効と判定された。起炎菌はいずれも *E. coli* で本剤投与により 2 株とも消失している。

複雑性尿路感染症 26 例では、主治医判定では著効 5 例、有効 14 例、無効 3 例、判定不能 4 例であり有効率 86% であった。また UTI 薬効評価基準により判定可能な 14 例は、著効 2 例、有効 10 例、無効 2 例で、総合有効率 86% と優れた成績であった。これらの起炎菌となった 33 株のうち 30 株が消失し、今日尿路感染症の起炎菌として注目されているグラム陰性菌のうちでも *Serratia* 6 株、*Klebsiella* 2 株、*Citrobacter* 2 株、*Proteus* 属 3 株は全て消失し、*P. aeruginosa* も 4 株中 3 株消失した。グラム陽性菌に対しても *S. epidermidis* 1 株を残し全て消失した。

以上の成績は、合成化学療法剤による尿路感染症の治療成績としてはかなり優れたものであり、同系統の他薬剤による尿路感染症の治療成績<sup>3-5)</sup>と比較しても優れた成績と思われる。

副作用に関しては、1 例に下痢が、そして 2 例に transaminase の上昇がみられた。下痢が出現した 1 例は、きわめて軽微で、本剤投与終了後 4 日目に改善した。また、transaminase の上昇した 2 例は、いずれも発熱・黄疸等の自他覚所見を伴わず、投与終了後約 3 ヶ月で正常値に復した。本剤と同系統の薬剤である NA、

Table 3 Clinical summary of complicated UTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	
						Dose (mg/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr.		
1	61	M	C.C.C. Underlying condition	—	G-2	200 $\times$ 2	5	#	—	—	10 <sup>4</sup>	—	Mo.	—	
															B.P.H.
2	69	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-2	200 $\times$ 3	5	#	—	—	10 <sup>7</sup>	0.05	Mo.	—	
3	67	M	C.C.P. Renal stone	—	G-3	200 $\times$ 2	5	#	—	—	10 <sup>4</sup>	3.13	Mo.	—	
4	42	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	200 $\times$ 3	5	#	—	—	10 <sup>6</sup>	0.05	Ex.	—	
5	58	M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	200 $\times$ 3	5	+	—	—	10 <sup>7</sup>	$\leq$ 0.025	Mo.	—	
6	38	M	C.C.C. Bladder tumor	—	G-4	200 $\times$ 2	5	#	—	—	10 <sup>5</sup>	—	Mo.	—	
7	57	M	C.C.P. Bladder tumor	Ureterocuta- neostomy	G-5	200 $\times$ 2	5	#	—	—	10 <sup>7</sup>	100	Po.	—	
8	33	M	C.C.P. Renal stone	Nephrostomy	G-5	200 $\times$ 2	5	#	—	—	10 <sup>7</sup>	0.10	Mo.	—	
9	70	F	C.C.P. Renal stone	—	G-6	200 $\times$ 3	5	#	—	—	10 <sup>7</sup>	0.39 1.56	Mo.	—	
10	30	M	C.C.P. Renal stone	—	G-6	200 $\times$ 2	5	$\pm$	—	—	10 <sup>7</sup>	—	Mo.	—	

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effect		
						Dose (mg/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI		Dr.	
11	64	M	C.C.C.	—	G-6	200 $\times$ 2	5	#	} 10 <sup>4</sup>	} <i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	} 0.10 0.10	Mo.	Mo.	—	
			B.P.H.												
12	57	M	C.C.C.	—	G-6	200 $\times$ 3	5	#	} 10 <sup>5</sup>	} Anaerolytic <i>Streptococcus</i> <i>C. albicans</i>	} —	Po.	Po.	—	
			Prostatic cancer												<i>C. albicans</i>
13	72	M	C.C.C.	—	G-6	200 $\times$ 2	5	#	} 10 <sup>6</sup>	} <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	} —	Ex.	Ex.	—	
			B.P.H.												
14	56	M	C.C.C.	—	G-6	200 $\times$ 2	5	±	} 10 <sup>5</sup>	} <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	} —	Mo.	Mo.	—	
			B.P.H.												
15	76	M	C.C.C.	Cystostomy	G-1	200 $\times$ 2	7	#	} 10 <sup>5</sup>	} <i>K. pneumoniae</i>	} —	0.10	Mo.	Mo.	—
			Penile cancer												
16	73	M	C.C.C.	Urethral	G-1	200 $\times$ 2	5	#	} —	} —	} —	} —	Po.	GOT 15 $\rightarrow$ 40mIU/ml GPT 13 $\rightarrow$ 39mIU/ml	
			B.P.H.												Bladder stone
17	73	M	C.C.C.	—	G-2	200 $\times$ 2	5	#	} —	} —	} —	} —	Mo.	Mo.	—
			B.P.H.												
18	78	M	C.C.C.	—	G-2	200 $\times$ 2	6	#	} 10 <sup>7</sup>	} <i>Serratia</i>	} 6.25	Ex.	Ex.	—	
			B.P.H.												
19	77	M	C.C.C.	—	G-2	200 $\times$ 3	4	#	} 10 <sup>4</sup>	} <i>S. faecalis</i>	} —	Mo.	Mo.	—	
			B.P.H.												
20	52	M	C.C.P.	—	G-3	100 $\times$ 2	3	#	} 10 <sup>7</sup>	} <i>E. coli</i>	} 0.10	Ex.	Ex.	—	
			Renal cyst												

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	*Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect
						Dose (mg/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI	Dr.	
21	55	M	C.C.P.	—	G-3	200 $\times$ 2	5	±	—	—	—	Mo.	GOT - 22 $\rightarrow$ 135mIU/ml GPT 33 $\rightarrow$ 212mIU/ml	
			Renal stone Ureteral stone					—	—	—	—			
22	34	F	C.C.P.	—	G-3	200 $\times$ 2	5	±	—	—	—		—	
			Renal stone					±	—	—	—			
23	80	M	C.C.C.	—	G-4	200 $\times$ 2	7	—	—	—	—		—	
			B.P.H.					—	—	—	—			
24	67	M	C.C.C.	—	G-4	200 $\times$ 2	5	—	—	—	—		Diarrhea	
			Prostatic cancer					—	—	—	—			
25	42	M	C.C.C.	—	G-4	200 $\times$ 2	5	—	—	—	—		—	
			Bladder tumor					—	—	—	—			
26	65	M	C.C.C.	—	G-4	200 $\times$ 2	14	##	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	—	Ex.	—	
			Prostatic cancer					—	—	—	—			

\* Before treatment

\* After treatment

Ex. : Excellent

Mo. : Moderate

Po. : Poor

Table 4 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)	2 ( 14%)		2		100%
	3rd group (Upper UTI)	1 ( 7%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	3 ( 21%)	1	2		100%
	Sub total	6 ( 42%)	1	5		100%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 ( 7%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)	6 ( 42%)	1	4	1	83%
	Sub total	8 ( 57%)	1	5	2	75%
Total:		14 (100%)	2	10	2	86%

Table 5 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2		10
Decreased				
Replaced				
Unchanged			2	2(14%)
Efficacy on pyuria	2(14%)		12(86%)	Case total 14
<input type="checkbox"/> Excellent	2(14%)		Overall effectiveness rate 12/14 (86%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	10(72%)			
<input type="checkbox"/> Poor	2(14%)			

PA, PPA によくみられる副作用の、めまい、頭痛等の神経症状は、今回われわれが本剤を投与した症例では1例もなく、安全性についてはNA, PA, PPAと同程度と

考えられたが、とくに本剤の肝機能障害については今後症例を重ねて検討する必要がある。

Table 6 Bacteriological response of DL-8280 in complicated UTI

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	5	4	1
<i>S. faecalis</i>	4	4	
Anhemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. morganii</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	2	2	
<i>Citrobacter</i>	2	2	
<i>Serratia</i>	6	6	
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1
<i>C. albicans</i>	1		1
Total	33	30 (91%)	3 (9%)

## 文 献

- 1) 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
- 2) UTI研究会: UTI(尿路感染症)薬効評価基準. Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 小野寺昭一, 高坂 哲, 町田豊平: Cinoxacinの体内動態と尿路感染症に対する臨床効果の検討. Chemothera-

- py 28 (S-4): 187~196, 1980
- 4) 河村信夫, 大越正秋, 石川博義, 大原 憲: Pipemidic acidの泌尿器科領域における使用経験. Chemotherapy 23: 3020~3024, 1975
- 5) 鈴木恵三, 名出頼男, 阿曾五月: 尿路・性器感染症に対する Pipemidic acid (PPA)の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 23: 3025~3038, 1975

## CLINICAL EVALUATION OF DL-8280 IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI KIYOTA, SHOICHI ONODERA, HIROO SUZUKI, KOICHI KISHIMOTO,  
ATSUSHI MOCHIZUKI, HIROKAZU GOTO and TOYOHEI MACHIDA  
Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Clinical evaluation in urinary tract infections was performed on DL-8280.

DL-8280 was administered to 10 patients with simple urinary tract infections for 3 days at a daily dose of 200 mg or 400 mg and to 26 patients with complicated urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 400 mg or 600 mg in principle.

The rate of effectiveness was 100% in simple urinary tract infections and 86% in complicated urinary tract infections. In 20 of these cases, which could be evaluated by "The Criteria of UTI Committee", rate of effectiveness was 100% in acute simple cystitis and 86% in complicated urinary tract infections with total rate of effectiveness of 90% according to the criteria.

As for side effect of the drug, diarrhea was observed in 1 case and transaminases elevated in 2 cases. All these symptoms vanished after cessation of treatment of DL-8280.