

尿道炎に対する DL-8280 の臨床的検討

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

新しいオキサジン系合成抗菌剤 DL-8280 の尿道炎に対する臨床的検討を加え、つぎのような結果を得た。

1. 非淋菌性尿道炎 34 例に本剤 1 日 300~400 mg を 7~14 日間投与し、著効 19 例、有効 9 例で、総合有効率は 82.4% であった。
2. 淋菌性尿道炎については 2 例に使用、いずれも著効であった。
3. 細菌学的効果としては、2 株の淋菌については、いずれも 24 時間後グラム陰性双球菌は消失、3~4 日後の培養で陰性であった。非淋菌性尿道炎より分離した *S. epidermidis* は 11 株中 8 株消失、*U. urealyticum* は追跡した 4 株すべて消失した。
4. 副作用については、36 例中、自覚的副作用およびアレルギー反応を示したものは 1 例もなかった。

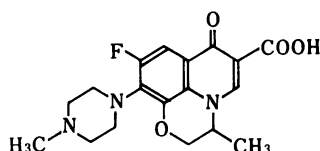
DL-8280 は 1980 年第一製薬(株)研究所で新規に合成されたオキサジン系合成抗菌剤である。

本剤は *in vitro* での抗菌力試験の結果、グラム陰性菌のみならず陽性の好気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有し、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが確認されている¹⁾。

その構造式は Fig. 1 のごとくである。

今回、尿道炎に対する本剤の臨床的評価を行う機会を得たので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 対象および投与方法

1982 年 5 月より 1983 年 2 月まで、東京共済病院泌尿器科を受診した尿道炎患者を対象とした。患者の内訳は非淋菌性尿道炎 (NGU) 34 例、淋菌性尿道炎 (GU) 2 例の計 36 例である。年齢は 22 歳より 45 歳 (平均 31.1 歳) に分布した。

DL-8280 は、原則として 1 回 100 mg, 1 日 3 回、7~14 日間経口投与した。総投与量は 2.1~4.2 g であった。

II. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、尿道分泌物の改善と Smear 中の多核白血球数 (PMNL) を指標とし、分離菌については

淋菌を除き、NGU よりの分離菌については参考にとどめた。

尿道分泌物(量)の程度は下記の 4 段階に分けた。

卅：自然排膿あり

++：自然排膿は認めないが、尿道圧迫により排膿を認める

＋：自然排膿は認めないが、尿道圧迫により排膿を軽度認める

－：自然排膿なく、尿道圧迫にても分泌物を認めない

臨床効果判定基準は NGU と GU で多少異なり、下記のごとくいずれも 3 段階とした。

NGU

著効：尿道分泌物消失 (尿道圧迫後の Smear 中に PMNL なし)

有効：尿道分泌物の 2 段階改善、または Smear 中 PMNL 4 コ以下に改善

無効：尿道分泌物の改善なし、または Smear 中 PMNL 5 コ以上

GU

著効：3 日以内に菌消失、7 日までに尿道分泌物消失 (尿道圧迫後の Smear 中に PMNL なし)

有効：3 日以内に菌消失、7 日までに尿道分泌物改善 (Smear 中 PMNL 4 コ以下)

無効：3 日までに菌消失なし、または菌消失するも尿道分泌物の改善ないもの

(Smear 中 PMNL : 900 倍全視野鏡検、最大 10 視野平均)

Table 1-(1) Clinical summary of non-gonococcal urethritis treated with DL-8280

Case No.	Name	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMNL*	Isolated organism*	Evaluation	Side effects	Remarks
				Dose (mg X /day)	Duration (day)						
1	M. H.	25	M	100×3	14	+	9~5 —	<i>S. epidermidis</i> (##) G.P.Rods (—)	Excellent	(—)	
2	H. M.	27	M	100×3	7	+	10< 4~1	<i>S. epidermidis</i> (+) .	Poor	(—)	
3	N. S.	42	M	100×3	14	+	10< 4~1	<i>S. epidermidis</i> (+) .	Good	(—)	
4	S. N.	28	M	200×2	7	+	4~1 —	(—) (—)	Excellent	(—)	
5	T. F.	27	M	100×3 100×2	7 7	+	10< —	(—) (—)	Excellent	(—)	Good (7 days after)
6	K. K.	38	M	100×3	14	+	10< —	<i>S. epidermidis</i> (+) (—)	Excellent	(—)	Good (7 days after)
7	R. Y.	33	M	100×3	7	+	10< —	<i>S. epidermidis</i> (+) (—)	Excellent	(—)	
8	Y. K.	27	M	100×3	7	+	10< —	(—) (—)	Excellent	(—)	
9	J. K.	30	M	200×2	14	+	10< —	(—) (—)	Good	(—)	Excellent (21days after)
10	K. H.	26	M	100×3 100×2	7 7	+	10< —	G.P.Rods (±) .	Excellent	(—)	Good (7 days after)
11	M. T.	27	M	100×3	7	+	10< 4~1	(—) <i>S. epidermidis</i> (+) G.P.Rods (+)	Poor	(—)	
12	M. T.	39	M	100×3	14	+	10< —	<i>S. epidermidis</i> (##) G.P.Rods (+) (—)	Excellent	(—)	
13	H. O.	39	M	200×2	7	+	10< —	(—) (—)	Good	(—)	
14	M. M.	28	M	200×2	7	+	10< —	G.P.Rods (±) .	Excellent	(—)	
15	T. T.	32	M	100×3	7	+	10< —	<i>S. epidermidis</i> (##) .	Good	(—)	

Table 1-(1) (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMNL*	Isolated organism	Evaluation	Side effects	Remarks
				Dose (mg × /day)	Duration (day)						
16	T. I.	42	M	100×3	14	+	10< —	<i>U. urealyticum</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	Excellent	(—)	Good (7 days after)
17	S. O.	45	M	100×3 100×2	7 7	# +	10< 4~1	<i>U. urealyticum</i> (+) (—)	Good	(—)	
18	F. Y.	22	F	200×2	7	#	10< 10<	<i>C. albicans</i> (#) G.P. Rods (+)	Poor	(—)	
19	Y. S.	22	M	100×3	7	#	10<	<i>U. urealyticum</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>Streptococcus</i> (+) G.P. Rods (#) <i>S. epidermidis</i> (+)	Excellent	(—)	
29	H. S.	26	M	100×3	7	+	10< 4~1	(—) (—)	Good	(—)	
21	H. O.	34	M	100×3	7	+	9~5 —	(—) (—)	Good	(—)	
22	K. F.	30	M	100×3	14	# —	10< —	G.P. Rods (±)	Excellent	(—)	Poor (7 days after)
23	K. T.	34	M	100×3	14	+	10< —	<i>S. marcescens</i> (+) G.P. Rods (#) <i>S. epidermidis</i> (+) G.P. Rods (+)	Excellent	?	
24	J. K.	31	M	100×3	14	# —	10< 4~1	<i>Enterococcus</i> (#) <i>S. epidermidis</i> (+) G.P. Rods (+)	Excellent	(—)	Good (7 days after)
25	T. Y.	33	M	100×3	14	# —	10< —	<i>S. epidermidis</i> (±)	Excellent	(—)	Good (7 days after)
26	Y. T.	26	M	100×3	7	+	10<	<i>U. urealyticum</i> (#) <i>S. epidermidis</i> (+)	Poor	(—)	
27	T. H.	27	M	100×3	7	+	9~5 10< —	(—) (—) (—)	Excellent	(—)	
28	T. T.	30	M	100×3	7	# +	10< —	<i>U. urealyticum</i> (#) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) G.P. Rods (#)	Excellent	(—)	

Table 1-1(1) (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMNL*	Isolated organism*	Evaluation	Side effects	Remarks
				Dose (mg× /day)	Duration (day)						
29	S. Y.	28	M	100×3	7	+	10< 4-1	G.P.Rods (-)	Good	(-)	
30	S. M.	35	M	100×3	7	+	10< 9-5	S. epidermidis (##) S. epidermidis (+)	Poor	(-)	
31	O. N.	29	M	100×3	7	+	10< 9-5	Micrococcus (+) S. epidermidis (+) ?	Good	(-)	
32	N. M.	26	M	100×3	4	+	10< -	S. epidermidis (##) (-)	Excellent	(-)	
33	K. W.	28	M	100×3	7	+	10< 10<	(-) (-)	Poor	(-)	
34	T. T.	31	M	100×3	7	+	10< -	S. epidermidis (##) G.P.Rods (-)	Excellent	(-)	

* Before treatment
After treatment

• Not culture

Table 1-1(2) Clinical summary of gonococcal urethritis treated with DL-8280

Case No.	Name	Age	Sex	Treatment		Urethral discharge*	PMNL*	Isolated organism*	Evaluation	Side effects	Remarks
				Dose (mg× /day)	Duration (day)						
1	S. N.	36	M	100×3	10	+	10< -	N. gonorrhoeae (-)	Excellent	(-)	N. gonorrhoeae (-) (3 days after) (10 days after)
2	R. S.	27	M	100×3	10	##	10< -	N. gonorrhoeae (-)	Excellent	(-)	N. gonorrhoeae (-) (4 days after) (10 days after)

* Before treatment
After treatment

Table 2 Clinical efficacy of DL-8280 on urethritis

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Non-gonococcal urethritis	34	19	9	6	82.4%
Gonococcal urethritis	2	2	0	0	100.0%
Total	36	21	9	6	83.3%

Table 3 Clinical efficacy on non-gonococcal urethritis in culture negative and positive group

Culture	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Negative	14	8	4	2	85.7%
Positive	20	11	5	4	80.0%

Table 4 Bacteriological response to DL-8280 in non-gonococcal urethritis

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	17	8	3	2
G.P. Rods	11	5	0	2
<i>U. urealyticum</i>	5	4	0	0
<i>Streptococcus</i>	1	1	0	0
<i>Enterococcus</i>	1	0	0	0
<i>Serratia</i>	1	1	0	0
<i>C. albicans</i>	1	0	0	0
<i>Micrococcus</i>	1	1	0	0
Total	38	20	3	4

III. 臨床成績 (Table 1-(1), Table 1-(2))

Table 2 に示すように 36 例の尿道炎の総合臨床効果は著効 21 例 (58.3%), 有効 9 例 (25.0%) で総合有効率は 83.3% であり, NGU については著効 19 例 (55.9%), 有効 9 例 (26.5%), 有効率は 82.4%, GU については 100% 有効であった。

今回, 嫌気性菌, *C. trachomatis* の培養は行っていないが, 好気性培養, *Ureaplasma* 培養で何らかの菌種が分離されたグループと, グラム染色, 培養で菌陰性群 (これには G.P. Rods のみ分離された 4 例を含む) の 2 群に分けてその臨床効果を検討すると (Table 3), 菌陽性群 20 例中著効 11 例, 有効 5 例の 16 例 (80.0%) が有効以上であった。一方, 菌陰性群 14 例中著効 8 例, 有効 4 例の 12 例 (85.7%) が有効以上であり, 菌陰性群は菌陽性群に比べ優れた有効率を示した。

また, NGU 患者より分離された分離菌は, Table 4 に示すように *S. epidermidis* 17 株, G.P. Rods 11 株等尿道常在菌を思わす菌種が大部分であり, *U. urealyticum* 5 株, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Serratia*, *C. albicans* 各 1 株の計 38 株が分離されたが, 10 例は治療前好気性培養で菌陰性であった。

S. epidermidis については追跡し得た 11 株中 8 株消失, 3 株が存続した (6 例については治療後培養していない)。 *U. urealyticum* 5 株中 4 株は消失した (1 例は治療後培養せず)。

IV. 副作用

DL-8280 を投与した 36 例について胃腸障害, アレルギー反応等自覚的副作用をみたものは 1 例もなかった。

V. 考察

従来尿道炎の主流は GU であった。ここ 10 数年 NGU

は sexually transmitted disease (STD) の中で最も頻度が高い疾患である。欧米では 40~50% が *C. trachomatis* を原因とする報告が多い。本邦では非病原性あるいは尿道常在菌と考えられている *S. epidermidis*, *G.P. Rods* などの分離頻度が高く、原因菌として決定するには疑問がある。

今回の症例より分離された菌種も *S. epidermidis*, *G.P. Rods* 等が多かったが、1982 年後半より検査可能となった *U. urealyticum* が早くも 5 株分離されていることは新たな問題を呈している。しかし依然、グラム染色、培養ともに陰性の症例が多いことも特長である。

NGU の治療についてはテトラサイクリン (TC) が最も効果的であることはすでに知られた事実であるが、かなりの症例が再発を繰り返している。このため効果のある TC 以外にも何か有効な薬剤を必要とする場合が多く、種々使用されているが、今回使用した DL-8280 は *in vitro* でもグラム陰性菌は勿論、グラム陽性菌にも抗菌力が高く、34 例の NGU に対し 1 日 300 mg (分 3) 7~14 日の使用で 82.4% の有効例を得ることができた。これは WILLCOX²⁾ の言う NGU に対する有効率の平均 70% を越える有効率である。著者³⁾ が前年集計した TC、チアンフェニコールの有効率とほぼ等しい有効率であった。

特に *C. trachomatis* を思わす無菌性の症例は 85.7% と、菌陽性群の有効率 78.9% をはるかに越える優れた結果を得たことは、*C. trachomatis* に対する効果を暗示しているとも言えるのではないかと考える。

今回 GU に対しては 2 例と少ないので一概には決め難いが、2 例ともに 24 時間後グラム陰性双球菌は消失、3~4 日後の培養でも陰性であった。

副作用についても 36 例中胃腸障害を訴えたものもなく、またアレルギー反応を示したものもなく安全な薬剤と思われる。

今回 DL-8280 を 34 例の NGU、2 例の GU の計 36 例に使用、いずれに対しても優れた有効率を示し、TC と同様に NGU に対しても期待できる有用な薬剤であると思われた。

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) WILLCOX, R. R.: How suitable are available pharmaceuticals for the treatment of sexually transmitted disease?. Brit. J. V. Dis. 53: 314, 1977
- 3) 斎藤 功: 非淋菌性尿道炎の検討—第 3 報 thiamphenicol と doxycycline 治療について。第 30 回日本化学療法学会総会, 1982

CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN URETHRITIS

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, was evaluated on urethritis and following conclusions were obtained.

DL-8280 was administered to 36 cases with urethritis at daily dose of 300~400 mg for 7~14 days.

Out of 34 cases with non-gonococcal urethritis enrolled in evaluation of drug efficacy, excellent result was obtained in 19 cases and good one in 9 cases (the effectiveness rate, 82.4%) after the administration for 7~14 days.

The result was excellent in both 2 cases with gonorrhoea. Bacteriological response to DL-8280 of these cases was satisfactory.

No side effect were observed in 36 cases.