

高齢者の複雑性尿路感染症における DL-8280 の治療経験

中内浩二

東京都養育院付属病院泌尿器科

本邦において新たに開発された新合成経口抗菌剤 DL-8280 の老年者の複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討を行った。投与方法は1日200mg,分2で21症例に対して投与した。投与対象患者21例中,条件不足,再来せず等による脱落・除外例のため,効果判定は16例について,また副作用の検討は19例について行った。

総合臨床効果は,著効5例,有効7例,無効4例で,有効率は75%と高値であった。細菌学的効果は,30株の全起炎菌に対する消失率が90%とやはり高値であった。一部の起炎菌に対する本剤のMICを測定したが,MIC 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の菌株では一部存続を認めたが,MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株では投薬後全株が消失した。

副作用は1例に眠気の訴えがあったが,この症状は本剤による治療の完了の障害にはならなかった。

本邦において新たに開発された DL-8280 は, benzoxazine 格を有する新合成経口抗菌剤で, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* などを含めたグラム陰性菌のみならず, *Staphylococcus*, *Streptococcus faecalis* などのグラム陽性菌, さらに嫌気性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を持つことが確認されている¹⁾。また, 血中・組織内への移行, 排泄, 毒性に関する検討からも, 臨床的な使用に適するものと考えられている²⁾。このたび, 本剤を老年者の複雑性尿路感染症に使用する機会を得たのでその経験を報告する。

I. 対象および方法

治療の対象として, 昭和57年2月より同年11月までの期間に東京都養育院付属病院泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症を有する外来および入院患者を選んだ。投薬を開始した対象患者数は21例であったが, このうち2例は投薬終了時の指定日に来院不能であったため脱落とし, また他の3例は投薬直前の分離菌の菌数が不足していたため除外し, 残り16例について薬効の評価を検討した。菌数不足の3例については副作用の検討は可能であったため, 副作用の検討は19例について行った。

対象患者の年齢は, 本院の特徴上高齢者が多く, 最高88歳, 最低69歳であり, 薬効評価対象患者の平均年齢は78.5歳, 男11人, 女5人, 副作用検討の対象患者の平均年齢は78.3歳, 男14人, 女5人であった。薬効評価の対象となった16例の臨床診断は急性膀胱炎1例, 慢性膀胱炎13例, 慢性腎盂腎炎2例であり, 全例が基礎疾患を伴っており, その内容は Table 1 に示してあるが, 神経因性膀胱と前立腺肥大症が多く, ほかに前立腺癌, 尿道狭窄症, 尿道カルUNKル, 膀胱憩室, 腎結石, 腎乳頭壊死症などがあった。また, カテーテル留置

例は4例であった。

薬剤投与方法は, DL-8280 100 mg を朝夕各1回宛投与し, 投与日数は高齢者の来院の都合を考えたため, UTI 薬効評価基準²⁾に定められた5日間としたものは1例のみで, 大部分の症例では7日間, ほかに6日間は2例, 12日間は1例であった。

各症例に対して, 薬剤の治療効果と副作用を調べるために, 投与前および投与終了の翌日に, 尿検鏡, 尿培養検査, 生化学, 肝機能, 血算, CRP 検査を行った。また, 投薬中の自覚的・他覚的变化に関しては, 期間中は患者あるいは家族が少しでも異常を感じたら連絡してもらおう, また投薬完了後には問診することにより, 見落さないように心掛けた。

II. 治療成績

DL-8280 投与による治療成績の効果判定は, UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾のうちの複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従った。ただし, 本基準では投薬期間を5日間と定めているが, 当院の診療日および対象が高齢者であるという事情から, 投薬日数のみは前述のごとくにせざるを得なかった。

a) 総合臨床効果

対象となった全症例の詳細なデータを Table 1 に, また総合臨床効果を Table 2 にまとめた。細菌尿に関する効果では陰性化10例, 減少0例, 菌交代3例, 不変3例で陰性化率は62.5%であった。膿尿に対する効果は正常化6例, 改善1例, 不変9例であり, 正常化率37.5%と低く, 正常化に改善を加えた改善率でも43.7%と, 細菌尿の陰性化率に比し低かった。細菌尿, 膿尿の成績

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria* (/hpf)	Bacteriuria*			Evaluation (UTI)	Side effects	
						Dose (mg/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
											10^6 cfu/ml			10^8 cfu/ml
1	84	M	Chronic cystitis		G-4	100×2	12	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	12.5	6.25	Poor	-
			Prostatic cancer					+	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	50	50		
2	80	F	Chronic cystitis		G-4	100×2	7	50-100	<i>E. coli</i>	>10 ⁸			Excellent	-
			Urethral caruncles					3-5	<i>Corynebacterium</i>	<10 ⁸				
3	78	F	Chronic pyelonephritis		G-3	100×2	5	50-100	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	12.5	3.13	Poor	-
			Papillary necrosis					30-50	<i>E. coli</i>	8.2×10 ⁸				
4	70	F	Acute cystitis		G-6	100×2	7	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>Corynebacterium</i>	>10 ⁸			Excellent	-
			Bladder diverticulum					1-2	-					
5	78	M	Chronic cystitis		G-6	100×2	7	+	<i>S. aureus</i> <i>P. vulgaris</i>	>10 ⁸	12.5 0.20	6.25 0.10	Moderate	Drowsiness
			Urethral stricture					5-10	<i>a-Streptococcus</i> <i>Micrococcus</i> <i>Alcaligenes</i> YLO	>10 ⁸				
6	83	M	Chronic cystitis	Urethra	G-5	100×2	7	5-10	<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Corynebacterium</i>	>10 ⁸			Moderate	-
			Neurogenic bladder					5-10	-					
7	77	F	Chronic cystitis	Urethra	G-5	100×2	7	+	<i>Klebsiella</i> <i>P. mirabilis</i>	>10 ⁸	0.20 0.20	0.20 0.20	Moderate	-
			Neurogenic bladder					1-3	<i>Corynebacterium</i>	8×10 ⁸	25	12.5		
8	85	M	Chronic cystitis		G-6	100×2	6	-	<i>S. epidermidis</i> <i>Klebsiella</i>	>10 ⁸	0.39 0.20	0.39 0.10	Excellent	-
			BPH					-	-					
9	82	M	Chronic cystitis		G-6	100×2	7	50-60	<i>Klebsiella</i> <i>Corynebacterium</i>	>10 ⁸	6.25 0.39	3.13 0.20	Moderate	-
			Urethral stricture					20-30	-					
10	74	F	Chronic cystitis	Urethra	G-1	100×2	7	+	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁸			Poor	-
			Neurogenic bladder					+	YLO	>10 ⁸				
11	88	M	Chronic cystitis		G-6	100×2	7	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁸			Poor	-
			BPH (post op.)					+	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁸	3.13	3.13		
12	87	M	Chronic cystitis		G-6	100×2	7	30-50	<i>P. maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i>	>10 ⁸	3.13 0.78	1.56 0.20	Excellent	-
			BPH					2-3	-					
13	76	M	Chronic cystitis		G-4	100×2	7	+	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁸			Excellent	-
			BPH Neurogenic bladder					1-2	-					
14	75	M	Chronic cystitis	Urethra	G-5	100×2	7	+	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	2.1×10 ⁸	3.13	3.13	Moderate	-
			BPH					10-20	-					
15	69	M	Chronic cystitis		G-4	100×2	7	10-20	<i>Enterococcus</i>	>10 ⁸	3.13	1.56	Moderate	-
			Neurogenic bladder					5-10	-					
16	70	M	Chronic pyelonephritis		G-3	100×2	6	+	<i>Corynebacterium</i>	>10 ⁸			Moderate	-
			Renal stone BPH					+	-					
17	79	M	Chronic cystitis			100×2	7						Drop	
18	73	M	Chronic cystitis			100×2	7						Drop	-
19	79	M	Chronic cystitis			100×2	7						Drop	-
			Prostatic cancer											

* Before treatment

* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	5		5
Decreased				
Replaced	1	1	1	3 (18.8%)
Unchanged			3	3 (18.8%)
Effect on pyuria	6 (37.5%)	1 (6.3%)	9 (56.3%)	Patient total 16
Excellent	5 (31.3%)		Overall effectiveness rate 12/16 (75%)	
Moderate	7			
Poor (including Failure)	4			

Table 3 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)	1 (6.3%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (12.5%)		1	1	50%
	4th group (Lower UTI)	4 (25%)	2	1	1	75%
	Sub total	7 (43.8%)	2	2	3	57%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (18.8%)		3		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	6 (37.5%)	3	2	1	83%
	Sub total	9 (56.3%)	3	5	1	89%
Total		16 (100%)	5	7	4	75%

Table 4 Bacteriological response in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
Enterococcus	3	3 (100%)	0
<i>E. coli</i>	4	2 (50%)	2
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Klebsiella</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (67%)	1
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)	0
<i>Corynebacterium</i>	4	4 (100%)	0
Total	30	27 (90%)	3

* Regardless of bacterial count

Table 5 Strains appearing after treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>α-Streptococcus</i>	1
<i>Micrococcus</i>	1
<i>Alcaligenes</i>	1
<i>Corynebacterium</i>	2
YLO	2
Total	7

をまとめた総合臨床効果は、著効5例、有効7例、無効4例と上記成績を反映しており、著効率は31.3%であったが、著効、有効を合わせた有効率は75%と高い値であった。

b) 疾患病態群別総合臨床効果

UTIの疾患病態群別にみた総合臨床効果を Table 3

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					10^6 cfu/ml					Total
	≤ 0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	≥ 50	
<i>S. aureus</i>							1/1				1/1
<i>S. epidermidis</i>			1/1								1/1
Enterococcus					1/1						1/1
<i>E. coli</i>						0/1	0/1				0/2
<i>P. vulgaris</i>	1/1										1/1
<i>P. mirabilis</i>		1/1									1/1
<i>Klebsiella</i>	1/1	1/1				1/1					3/3
<i>S. marcescens</i>						1/1					1/1
<i>P. maltophilia</i>					1/1						1/1
<i>Acinetobacter</i>		1/1									1/1
<i>Corynebacterium</i>		1/1									1/1
Total	2/2	4/4	1/1		2/2	2/3	1/2				12/14

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

に示す。単独感染7例での有効率は57%，混合感染9例での有効率は89%と、混合感染の有効率の方が高かった。カテーテル留置症例は全例で4例であったが、有効3例、無効1例で有効率は75%とかなり高い値を示した。

c) 起炎菌に対する効果

投薬前後の尿培養検査結果より、起炎菌に対する効果のみた (Table 4)。UTI 薬効評価判定基準では、混合感染の場合は総菌数を問題とする故、全菌種を個々の菌種の菌数に関係なく取り上げた。この結果、*Escherichia coli* が4株中2株の50%，*P. aeruginosa* が3株中2株の66.6%の消失率であるほかは全菌種の消失をみており、合計30株の起炎菌のうち27株が消失し、消失率は90%という成績であった。

一方、投薬後出現菌は Table 5 に示すように7株あった。このうち、*Corynebacterium* 2株と酵母様真菌1株以外は、全て同一症例において検出されたものである。

d) 起炎菌に対する MIC と効果の関係

検出された起炎菌30株中14株につき、DL-8280に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することができたので、投薬による影響との関係を調べた。結果は Table 6 に示すが、分母が投薬前菌株数、分子はそのうちの消失した菌株数である。MIC の測定を実施した菌株に関する限りでは、14株とも MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、MIC $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の菌株では一部存続を認められたが、MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は全て消失していた。

一方、投薬後検出された菌株には、高値 MIC を示す2株、*E. coli* (MIC $50 \mu\text{g/ml}$) と *Corynebacterium* (MIC

$12.5 \mu\text{g/ml}$) の各1株が認められた。

e) 副作用

副作用は19例について検討した。臨床症状では、第5例の78歳男性で、服用3日目より眠気を感じはじめたが、そのまま7日間の内服を完了し、以後は眠気は無くなったという1例がある以外には問題は無かった。検査成績に関しては、血算、生化学、CRP の検査を実施したが、問題のあるような変化は1例も認められなかった (Table 7)。

III. 考 察

高齢者の複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の臨床効果を、1日投与量 200 mg にて検討した。16例に対する総合臨床効果は、有効率75%と高値であった。この有効率は、筆者が最近行った複雑性尿路感染症に対する各種の経口抗生剤の臨床研究³⁾のうち、最高のものであった。また、細菌学的効果も消失率90%で、これも今までの経験において最高であり、少数例の経験ではあるが、良く効く薬という印象を得た。臨床分離株に対する MIC をみると、 $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ を境にして効果が別れるようであるが、我々の治験では全例1日当たり 200 mg の投与量としており、もし、これを1日当たり 400 mg の投与量にしておれば、効果はさらに上った可能性も考えられる。

副作用に関しては、治療を継続する上で特に障害とはならなかったが、1例が眠気を訴えた。これ以外には、臨床症状および検査成績からみて、問題となる所見は認められなかった。

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Eos. (%)	Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	CRP	
1	B	26.5	8.8	290	5,700	2	7.6	15	4	50	15	0.9	±
	A	25.9	8.5	278	7,400	0.5	7.6	16	4	57	17	1.1	2+
2	B	43.5	14.5	467	9,000	6	24.4	11	2	53	24	1.2	3
	A	41.0	13.8	441	5,900	6	28.6	11	1	47	17	0.9	±
3	B	36.9	12.2	386	7,900	0	16.6	27	12	64	20	1.2	
	A	37.1	12.5	390	7,600	3	11.0	18	10	55	23	1.2	
4	B	37.9	12.7	439	5,800	4	26.5	13	11	39	23	0.9	-
	A	39.5	13.5	459	5,400	0	29.9	11	9	43	24	0.8	-
5	B	41.7	14.1	434	7,300	1	22.8	14	9	22	18	1.1	2+
	A	37.1	12.6	384	6,500	0	26.0	15	9	20	13	1.0	±
6	B	37.1	12.3	378	5,200	5	15.3	12	8	40	13	1.0	-
	A	36.2	12.2	369	4,100	5	15.2	9	6	35	11	0.8	-
7	B	27.8	9.6	258	7,100	4	15.6	15	1	38	16	1.0	2+
	A	26.8	9.3	245	7,100	2	14.5	12	1	38	20	0.9	4+
8	B	35.0	11.3	365	5,900	1	20.5	7	4	25	16	1.3	-
	A	35.4	12.2	364	5,400	3	20.3	7	4	24	17	1.3	-
9	B	29.2	13.0	416	3,900	2	11.8	11	7	28	21	1.1	+
	A	38.6	12.7	411	3,600	1	12.1	11	8	26	19	1.1	-
10	B	36.7	12.2	392	7,000	0	29.3	10	4	34	18	0.9	2+
	A	36.9	12.2	393	8,200	1	32.6	10	4	33	16	0.8	-
11	B	34.2	11.6	358	4,400	8	16.5	10	5	27	21	1.3	-
	A	34.6	11.5	358	5,300	2	15.8	9	3	28	18	1.2	-
12	B	31.8	10.6	362	11,300	1	38.1	8	7	40	16	0.9	1
	A	31.1	10.4	349	6,500	2	36.0	7	4	40	13	0.8	3
13	B	36.6	12.4	384	5,700	2	20.8	13	11	37	14	1.4	-
	A	38.1	12.7	401	5,100	1	20.5	12	9	35	15	1.2	-
14	B	42.0	13.5	517	6,300	3	25.5	7	3	53	15	0.8	-
	A	39.8	13.0	493	5,200	1	26.4	10	3	53	13	0.7	±
15	B	37.4	12.8	408	9,100	2	16.0	14	10	33	12	1.1	-
	A	39.4	13.2	419	7,700	3	17.2	14	16	29	20	1.4	-
16	B	38.3	12.4	441	8,000	7	18.5	11	4	46	24	2.3	-
	A	42.9	14.0	491	7,400	8	19.0	13	7	58	30	2.1	-
17	B	39.3	13.2	462	8,600	4	25.9	11	6	28	15	1.0	±
	A	40.1	13.2	472	8,300	0	24.0	11	5	28	19	1.4	-
18	B	37.2	12.8	376	4,400	2	18.3	15	8	46	11	0.8	-
	A	39.1	13.1	398	4,700	2	17.4	13	8	44	11	1.0	-
19	B	39.6	13.3	448	8,100	2	21.5	16	8	31	23	1.3	±
	A	36.6	12.4	412	9,800	1	21.6	14	5	25	25	1.6	-

B: Before, A: After

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. Ch-

emotherapy 28: 321~341, 1980

- 3) 中内浩二, 秋間秀一: 高齢者の複雑性尿路感染症における BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の治療経験. Chemotherapy 30: 418~422, 1982

CLINICAL EVALUATION OF DL-8280 ON THE COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN AGED PATIENTS

KOJI NAKAUCHI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

A study of the effect of a new antimicrobial drug, DL-8280, on the complicated urinary tract infection of 21 aged patients is reported.

Clinical efficacy was excellent in 5, good in 7 and poor in 4 out of 16 patients and the overall effectiveness rate was 75%.

Concerning bacteriological response, the eradication rate was 90% against 30 clinical isolates.

Only one patient complained of drowsiness during the drug administration with no obstruction to this study.