

泌尿器科領域における DL-8280 の臨床的評価

岡田敬司・長田恵弘・村上泰秀・勝岡洋治・木下英親
松下一男・河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

DL-8280 はオキサジン系の新しい合成経口抗菌薬で、緑膿菌や黴菌を含むグラム陰性菌のほかにもグラム陽性菌、嫌気性菌にも強い抗菌力を示すとされている。また尿中へも高濃度に排泄されることから尿路感染症に対する効果が期待され、泌尿器科外来患者 49 名に本剤を主として 1 回 50 mg 1 日 2 回投与し、その効果をみた。

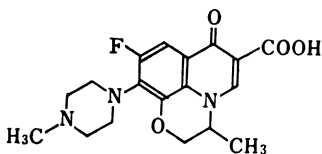
このうち 36 例は急性単純性膀胱炎で、18 例が UTI 薬効評価基準によって効果が判定でき、著効 16、有効 1、無効 1 で 94.4% の有効率であった。細菌学的には 21 株全てが除菌された。36 例に対する主治医判定では著効 21、有効 12、やや有効 2、無効 1 で有効率は 91.7% であった。急性腎盂腎炎の 3 例にはいずれも著効を示した。尿道炎の 2 例には著効と有効であったが、急性複雑性膀胱炎の 1 例には無効であった。慢性複雑性尿路感染症 7 例については、主治医判定で著効 2、有効 5 と 100% の有効率であった。この中に 1 日 200 mg を 25 日間、92 日間投与した症例があり、25 日投与の症例で GOT、GPT、Al-P、 γ -GTP の一過性上昇がみられ、本剤によるものと考えられた。副作用としては 1 例に軽度の下腹部痛がみられたが投薬を中止する程ではなかった。

以上の結果から本剤は尿路感染症に有用な薬剤と考えられた。

DL-8280 は現在市販されているナリジクス酸、ピペミド酸などと同系統の合成経口抗菌薬で、オキサジン系といわれている。本剤の化学構造式は、Fig. 1 に示すごとくで、分子量 361.37、分子式 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ である。また、pH 6~9 では比較的溶解度が低く、水に溶けにくいという性質を有している。本剤の抗菌スペクトルは広く、グラム陽性菌をはじめ、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌、嫌気性菌にも優れた抗菌力を有するとされている¹⁾。また本剤のヒトにおける吸収排泄に関しては尿中回収率が同系統他剤に比して高いとされており、この面からみても泌尿器科領域の感染症に対する効果が期待された。

今回、本剤を泌尿器科領域において使用する機会があったので、その使用経験について報告し、若干の考察を加えた。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



方 法

東海大学病院泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者 49 例に本剤を投与した。このうち 36 例が急性単純性膀胱炎、3 例が急性腎盂腎炎、3 例が慢性複雑性膀胱炎、4 例が慢性複雑性腎盂腎炎で、急性複雑性膀胱炎、非淋菌性尿道炎、淋菌性尿道炎、各 1 例である。

このうち急性単純性膀胱炎の 36 例と急性腎盂腎炎の 3 例は Table 1 に示した。本剤投与期間は 3 日ないし 5 日であるが、効果の判定は 4 日目に行っている。本剤の投与量は 1 回 50 mg を 1 日 2 回投与する場合は最も多かった。また慢性複雑性尿路感染症の 7 例とその他の 3 例は Table 2, Table 3 に示した。この場合の投与量、投与期間は 1 回 50~100 mg を 1 日 2~3 回投与で、3~92 日間投与を行っている。

以上の症例について、UTI 薬効評価基準²⁾に適合する症例については同基準に従って効果を判定した。また全症例について主治医判定も行った。さらに本剤の MIC 値を測定できる分離菌株については、日本化学療法学会標準法に従って、 10^6 コ/ml 接種で MIC 値の測定を行った。

結 果

急性単純性膀胱炎 36 例中 UTI 薬効評価基準に適合する症例は 18 例で、これらの症例についてまとめたのが Table 4 で、18 例中、著効 16 例 (88.9%)、有効 1 例 (5.6%)、無効 1 例 (5.6%) で有効率 94.4% であった。細菌学的効果は Table 5 に示すごとくで、21 株中 21 株 (100%) が除菌された。このうちもっとも多いのは *E. coli* であった。また薬剤投与後出現菌は Table 6 に示すごとく、*S. epidermidis*、 α -*Streptococcus* 各 1 株が検出され

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg X /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr	
1	34	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	— /	Excellent	Excellent	—
2	67	F	A. U. C.	50 X 2	3	+ —	# —	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ /	— /	Excellent	Excellent	—
3	26	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	0.05 /	Excellent	Excellent	—
4	21	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁶ /	— /	Excellent	Excellent	—
5	41	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /	— /	Excellent	Excellent	—
6	34	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ²	0.10 /	Excellent	Good	—
7	23	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁶ /	0.05 /	Excellent	Good	—
8	61	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
9	27	F	A. U. C.	50 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁶ /	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
10	47	F	A. U. C.	50 X 2	3	+ —	# —	<i>E. coli</i>	10 ⁴ /	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg × /day)	Duration (day)				Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr	
11	19	F	A. U. C.	50 × 2	3	+	+	—	<i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ³ 10 ³	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
12	33	F	A. U. C.	50 × 2	3	+	#	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
13	43	F	A. U. C.	50 × 2	3	+	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
14	41	F	A. U. C.	50 × 2	3	#	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁴	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
15	52	F	A. U. C.	50 × 2	3	+	+	—	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	≤ 0.025 /	Excellent	Excellent	—
16	22	F	A. U. C.	50 × 2	3	#	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	/	Excellent	Excellent	—
17	48	F	A. U. C.	50 × 2	3	#	+	±	<i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁶ 10 ⁴	≤ 0.025 /	Poor	Poor	—
18	50	F	A. U. C.	100 × 1	3	#	#	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	/	Moderate	Good	—
19	35	F	A. U. C.	50 × 2	3	+	#	—	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ² 10 ²	≤ 0.025 /		Good	—
20	34	F	A. U. C.	50 × 2	3	#	#	—		/	/		Excellent	—

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁵ /ml)	UTI	Dr	
21	33	F	A. U. C.	50×2	4	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁴	— — —	— — —	Good	—
22	38	F	A. U. C.	50×2	3	— —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.05 /	— —	Good	—
23	40	F	A. U. C.	50×2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	— /	— —	Good	—
24	20	F	A. U. C.	50×2	3	+ —	— —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	— /	— —	Excellent	—
25	61	F	A. U. C.	50×2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	— —	— —	Good	—
26	34	F	A. U. C.	50×2	3	+ —	— —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	Excellent	—
27	37	F	A. U. C.	50×2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	— —	— —	Excellent	—
28	24	F	A. U. C.	50×2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	— —	— —	Excellent	—
29	54	F	A. U. C.	50×2	3	# —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	— —	— —	Good	—
30	22	F	A. U. C.	50×2	3	# —	+ —	— —	/	/	— /	Good	—

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁵ /ml)	UTI	Dr	
31	39	F	A. U. C.	50×2	3	# —	± —	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ /	— /	— Good	—	
32	58	F	A. U. C.	50×2	4	— —	+ —	—	/	— /	— Good	—	
33	48	F	A. U. C.	100×2	3	# —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	— Excellent	—	
34	22	F	A. U. C.	50×2	3	+ —	± ±	<i>E. coli</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁵ 10 ³	—	— Fairly good	—	
35	38	M	A. U. C.	50×2	3	— —	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	≤0.025 /	— Excellent	—	
36	3	M	A. U. C.	25×2	5	# —	## ##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	—	— Fairly good	—	
37	22	F	A. U. P.	100×2	5	— —	+ —	<i>S. faecalis</i> GPR	10 ³ 10 ⁴ /	— /	— Excellent	—	
38	77	F	A. U. P.	100×2	5	# —	— —	<i>E. coli</i> <i>γ-Streptococcus</i>	10 ⁷ 10 ⁷ /	— /	— Excellent	—	
39	46	F	A. U. P.	50×2	4	# —	+ —	—	— /	— /	— Excellent	—	

* Before treatment
• After treatment

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis A. U. P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects		
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr			
40	75	M	C. C. C.	+ (Urethral)	G-1	100 × 2	7	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	6.25	Good	—			
			Neurogenic bladder											<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	
41	76	M	C. C. C.	+ (Urethral)	G-1	100 × 3	7	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	/	Good	—			
			Neurogenic bladder											/		
42	45	F	C. C. C.	—	G-4	50 × 2	3	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	/	Excellent	—			
			Urethral stricture											/		
43	42	F	C. C. P.	—	G-3	50 × 2	3	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	Good	Abdominal pain			
			Uterine cancer											/		
44	66	F	C. C. P.	—	G-6	100 × 2	25	#	<i>E. coli</i>	10 ³	0.20	Good	GOT ↑			
			Renal calculus											10 ³	0.05	GPT ↑
45	56	F	C. C. P.	—	G-3	50 × 2	5	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	≤ 0.025	Good	—			
			Hydronephrosis											<i>Corynebacterium</i>	10 ²	
46	26	F	C. C. P.	—	G-3	100 × 2	92	—	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	/	Excellent	—			
			Renal calculus											/		
47	80	M	A. C. C.	—	G-4	50 × 2	3	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	0.78	Poor	—			
			Vesical tumor											/		

* Before treatment

* After treatment (Case No. 44, 46 : 7th day)

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

Table 3 Clinical summary of genital infection patients treated with DL-8280

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Secretion*	Isolate*		Evaluation (Dr)	Side effects
			Dose (mg×/day)	Duration (day)				Species	MIC (10 ⁶ /ml)		
48	31 M	Gonococcal urethritis	100×3	3	+ —	+ —	## —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	— /	Excellent	—
49	27 M	Non-gonococcal urethritis	100×3	19	—	—	## —	<i>K. pneumoniae</i> —	— /	Good	—

* Before treatment

* After treatment (Case No. 49 : 5th day)

Table 4 Overall clinical efficacy of DL-8280 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	16	1								17 (94.4%)
	Decreased (Replaced)						1				1 (5.6%)
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		17 (94.4%)			1 (5.6%)						Patient total 18
Effect on pyuria		16 (88.9%)			1 (5.6%)			1 (5.6%)			
Excellent		16 (88.9%)						Overall effectiveness rate 17/18 (94.4%)			
Moderate		1 (5.6%)									
Poor (including Failure)		1 (5.6%)									

た。急性単純性膀胱炎 36 例の主治医判定をみると、著効 21 例 (58.3%)、有効 12 例 (33.3%)、やや有効 2 例 (5.6%)、無効 1 例 (2.8%) で、有効以上をとると、有効率は 91.7% となる。

急性単純性腎盂腎炎は 3 例であり、いずれも主治医判定で著効を示した。

慢性複雑性尿路感染症 7 例については UTI 薬効評価基準に適合する症例がなかったため、いずれも主治医判定を行った。その結果、著効 2 例、有効 5 例で 100% の有効率を示した。なお症例 44、症例 46 は本剤の投与期間が 25 日、92 日であるが、効果の判定は 7 日目に行っている。

その他の 3 例 (症例 47~症例 49) については著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例であった。

各菌株に対する MIC は Table 1~Table 3 中に示した。

以上の 49 例について副作用を検討したが、1 例に軽度の下腹部痛が認められた以外特記すべきものはなかった。また本剤投与前後に血液検査を行った症例は少ないが (Table 7)、症例 44 において GOT、GPT、Al-P、γ-GTP の一過性上昇が認められた。本症例は 100 mg を 1 日 2 回 25 日間投与した症例であり、薬剤中止 2 週間後には正常値に復している。しかしながら症例 46 では 92 日間 100 mg を 1 日 2 回投与したにもかかわらず特に異常を認めなかった。

考案

本剤は序言でも述べたようにオキサジン系の新しい合成抗菌剤で、広い抗菌スペクトラムを有する。また従来の同系統薬剤に比し尿中回収率が 80% 以上と高いことも 1 つの特徴となっている。本剤は第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム³⁾でとりあげ

Table 5 Bacteriological response to DL-8280 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>E. coli</i>	17	17 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>Corynebacterium</i>	1	1 (100%)	
Total	21	21 (100%)	

* Regardless of bacterial count

Table 6 Strains* appearing after DL-8280 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1 (50%)
α -Streptococcus	1 (50%)
Total	2 (100%)

* Regardless of bacterial count

られ種々討議が行われた。

抗菌力については三橋がまとめているが、*S. aureus*, *S. faecalis* などのグラム陽性菌に強い抗菌力を示し、グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae* を始め、*C. freundii*, *Proteus* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などや *Acinetobacter* spp. などの弱毒菌にもゲンタマイシン以上の抗菌力を有することが示された。また嫌気性菌の *B. fragilis*, *C. difficile*, *C. perfringens* などにも強い抗菌力を有することが示された。これらのことは臨床成績に如実に反映されていると思われる。とくに症例 40, 症例 41 のようなカテーテル留置症例で、*P. aeruginosa* が 10^7 コ/ml から 10^3 コ/ml に減少し、*S. marcescens* 10^7 コ/ml が除菌されているような症例は抗菌力の強さを示していると考えられる。

また吸収排泄に関しては斎藤がまとめているが、200 mg 空腹時投与で1時間後の血中濃度は $2.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、400 mg 投与で $5.7 \mu\text{g/ml}$ を示している。また血中半減時間は4時間前後と血中濃度持続時間が長い方である。尿中回収率は12時間までで70%前後で同系統薬剤に比して尿中回収率は良好である。したがって尿路感染

症に対しては期待し得る薬剤と考えられた。

泌尿器科系のみは岸が行っているが、UTI薬効評価基準による急性単純性膀胱炎 264 例に対して 99.6% の有効率を示している。これは我々の施設の成績とほとんど差がないと考えられる。また複雑性尿路感染症に対してはUTI薬効評価基準による判定で80.6%の有効率を示し、とくにカテーテル留置の単独感染、混合感染で各々58例に対して69.0%、30例に対して56.7%の有効率を示したことは経口薬剤としては優れた成績と考えられる。我々の施設では症例数も7例と少なく、UTI薬効評価基準にしたがって判定したわけではないが、主治医判定では著効2例、有効5例と100%の有効率を示した。

副作用は斎藤がまとめているが、3.5%の発現率であり、消化器症状が2,856例中80例2.8%と最も多く認められており、我々の施設でも軽度の下腹部痛を1例に認めている。その他アレルギー症状が0.7%に、神経症状が0.6%に認められたことは本剤を投与するにあたって注意すべき点と考えられる。臨床検査値の異常も少数であるが種々認められており、もっとも多いのは好酸球の増多で1,051例中23例2.2%に認められているが、我々の施設では投与前後に検査した症例が少ないためかそのような症例はなかった。しかし1日200mg投与の1例にGOT, GPT, AI-P, γ -GTPの上昇を認めた25日投与症例があったが、同量を92日投与した症例では異常を認めていない。

以上のことから、抗菌スペクトラムの広さと抗菌力の強さ、尿中回収率の良いことなどと共に副作用の比較的少ないこともあり、本剤は尿路感染症治療に有用な薬剤と考えられた。

Table 7 Laboratory findings before and after treatment with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Before or after treatment	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^4$)	WBC	WBC distribution (%)				Total bilirubin (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P	γ -GTP	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
									Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.							
35	38	M	Before	484	14.8	46.1	35.6	11,200	69	1	2	23	5	0.8	24	28	65	14	1.1
			After	514	14.8	44.3	35.4	5,300	57	2	0	38	3	0.5	23	41	67	14	0.9
44	66	F	Before	553	15.1	43.9	24.3	5,800	44	5	2	43	6	0.3	10	8	76	16	1.5
			After	505	13.8	42.8	37.2	9,300	61	5	0	26	8	0.4	57	71	97	17	1.4
46	26	F	Before	433	11.5	36.2	29.1	4,400	72	1	0	26	1	0.3	22	29	51	13	1.0
			After	477	12.3	37.6	28.8	4,000	57	1	0	40	2	0.5	23	12	43	10	1.0

文献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 22: 548~553, 1982
- 2) UTI 研究会: UTI (尿路感染症)薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) 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

CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, YOSHIHIRO NAGATA, YASUHIIDE MURAKAMI, YOJI KATSUOKA,
HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA
and MASA AKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

DL-8280 is a newly synthesized antimicrobial agent of oxazine derivative for oral use and is confirmed to show strong antimicrobial activity against not only gram-negative aerobes including *P. aeruginosa* and *S. marcescens* but also gram-positive aerobes and anaerobes. DL-8280 is excreted into urine in high concentrations. Therefore, clinical effect on urinary tract infections is expected. Accordingly, DL-8280 was administered to 49 outpatients of urinary tract infections at a dose of mainly 50 mg b.i.d..

Clinical efficacy according to the criteria by the UTI committee on 18 out of 36 patients of acute uncomplicated cystitis was "excellent" in 16, "moderate" in 1, "poor" in 1 and the overall effectiveness rate was 94.4%. Bacteriological examination revealed that all 21 clinical isolates were eradicated. Judgement of efficacy by doctor in charge on these 36 patients showed "excellent" in 21, "good" in 12, "fairly good" in 2, "poor" in 1 and the efficacy rate was 91.7%. "Excellent" effect was noted in all 3 patients of acute pyelonephritis. "Excellent" and "good" therapeutic responses were observed in 2 patients with urethritis but against acute complicated cystitis administration of DL-8280 was not effective. Judgement by doctor in charge showed that clinical effect was "excellent" in 2 and "good" in 5 in 7 patients of chronic complicated urinary tract infections and the efficacy rate was 100%. There were 2 patients of long term medication of 200 mg daily in these 7 patients; 25 and 92 days.

As a side effect, slight abdominal pain was noted in 1 patient but medication could be continued, and transient elevations of GOT, GPT, Al-P and γ -GTP were observed in 1 patient given 200 mg daily for 25 days.

From these results, it is considered that DL-8280 is useful for treating urinary tract infections.