

## 慢性複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の使用経験

山本泰秀・佐藤和夫  
川崎市立川崎病院泌尿器科

宮崎亮之助  
同 中央検査科

新合成抗菌剤 DL-8280 を慢性複雑性尿路感染症 29 例に使用し、臨床効果を検討した。症例は男性 21 例、女性 8 例の計 29 例で、年齢は 22~82 歳であった。投与方法は 1 日 600 mg 分 3 とし、5 日間連続投与とした。

臨床効果は、UTI 薬効評価基準（第二版）判定および主治医判定で、それぞれ 72%、62% の有効率であった。また、尿中分離菌では 37 株中 33 株が除菌され、89% の除菌率を示した。自他覚的副作用は皆無であった。

DL-8280 は pyridone-carboxylic acid 誘導体の一種であり、第一製薬研究所で開発され、その分子式は  $C_{16}H_{20}FN_3O_4$  で Fig. 1 の化学構造式を有している。その特徴は benzoxazine 環を有し、9 位に fluorine 10 位に methylpiperadine が置換していることにある。

同系薬剤である Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX) に比し、幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性球菌、偏性嫌気性菌に対しても強い抗菌力と殺菌力を示すことが特徴である。また、本剤は、経口投与後 2~3 時間で血中濃度が最高値を示し、24 時間後までに約 80% 以上が未変化体で尿中に排泄されると報告されている<sup>1)</sup>。

今回われわれは本剤を慢性複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical Structure of DL-8280



### I. 投与対象、方法および効果判定

対象患者は昭和 57 年 2 月上旬より 8 月上旬までの 6 ヶ月間に当科へ入院または通院した慢性複雑性尿路感染症の 29 例で、男性 21 例、女性 8 例、年齢は 22~82 歳である。疾患別では慢性膀胱炎 24 例、慢性腎盂腎炎 5 例であり、基礎疾患では前立腺肥大症 11 例をはじめとし、膀胱腫瘍 8 例、腎結石 3 例、神経因性膀胱 3 例、水腎症、膀胱周囲膿瘍、尿道狭窄、子宮癌各 1 例である。

投与方法は全例とも 600 mg 分 3、5 日間連続投与とした。臨床効果は、UTI 薬効評価基準（第二版）<sup>2)</sup> 判定に

加え、主治医判定として、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した（Table 1）。

### II. 成績

主治医判定では著効 10 例、有効 8 例、やや有効 6 例、無効 5 例で 62% の有効率であったが、UTI 薬効評価基準判定では Table 2 に示すごとく、著効 10 例、有効 11 例、無効 8 例で 72% の有効率であった。

疾患別にみると慢性腎盂腎炎では、著効 3 例、有効 1 例で 100% の有効率であるが、慢性膀胱炎では著効 7 例、有効 9 例、無効 8 例と 67% の有効率であった。

膿尿に関しては、正常化 12 例、改善 4 例、不変 13 例でやや不満な結果を得た。

群別効果では Table 3 に示すごとく、単独感染群、混合感染群それぞれ 71%、75% とほぼ同程度の効果であった。特に、上部尿路感染症 G-3 群では著効 3 例、有効 1 例と好結果であり、混合感染非カテーテル留置 G-6 群とともに 100% の有効率を示した。また、カテーテル留置群 G-1 群、G-5 群ではいずれも 50% と低い有効率で難治性を示していた。

### III. 細菌学的効果と MIC

細菌学的には陰性化 20 例、菌交代 5 例、不変 4 例であった。これら 29 例より分離した起炎菌は *P. aeruginosa* 8 株、*E. coli* 5 株、*S. epidermidis*、*S. faecalis* 各 4 株、*S. marcescens* 3 株をはじめとし、Table 4 に示すごとく 37 株であり、33 株が除菌され、除菌率は 89% に達した。存続した 4 株は、*P. aeruginosa*、*S. marcescens* 各 2 株であった。*P. aeruginosa* については 8 株中 6 株が除菌され、その MIC は 5 株が 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、1 株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、存続した 2 株の MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、400  $\mu\text{g/ml}$

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr.		
1	76	M	C.C.C. Underlying condition Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-1	200 × 3	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Moderate	Good	None
2	70	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	200 × 3	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Excellent	Excellent	None
3	72	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	200 × 3	5	+ +	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	0.39	Moderate	Good	None
4	79	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	200 × 3	5	# ±	<i>P. putida</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Moderate	Good	None
5	65	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	200 × 3	5	# ±	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Moderate	Good	None
6	56	M	C.C.P. l-Renal stone	-	G-3	200 × 3	5	+ -	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	Excellent	Excellent	None
7	22	F	C.C.P. l-Hydronephrosis	-	G-3	200 × 3	5	+ -	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56	Excellent	Excellent	None
8	23	F	C.C.P. l-Renal stone	-	G-3	200 × 3	5	# -	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤ 0.05	Excellent	Excellent	None
9	66	F	C.C.P. r-Renal stone	-	G-3	200 × 3	5	# +	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	Moderate	Good	None
10	69	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	200 × 3	5	+ #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	3.13 100	Poor	Poor	None
11	75	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	200 × 3	5	# -	<i>H. alvei</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	Excellent	Excellent	None
12	72	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	200 × 3	5	# -	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	None
13	78	M	C.C.C. Bladder cancer	-	G-4	200 × 3	5	+ -	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	None
14	74	M	C.C.C. Bladder cancer	+ (Urethra)	G-5	200 × 3	5	+ -	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	1.56 3.13 >400	Moderate	Good	None
15	77	M	C.C.C. Peribladder abscess	+ (Urethra)	G-5	200 × 3	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i> <i>C. tropicalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup> 10 <sup>3</sup>	3.13 1.56 >400	Poor	Fair	None

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks	
						Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10 <sup>6</sup> /ml ( $\mu$ g/ml)	UTI			Dr.
16	82	F	C.C.C. Uterine cancer	+ (Urethra)	G-5	200 X 3	5	+	<i>A. faecalis</i> <i>P. morgani</i>	10 <sup>7</sup>	1.56 0.10	Excellent	Excellent	None	
17	33	F	C.C.C. Bladder cancer	-	G-6	200 X 3	5	##	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	1.56 3.13	Excellent	Excellent	None	
18	58	F	C.C.P. Bladder cancer	-	G-6	200 X 3	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	0.78 0.20	Moderate	Fair	None	
19	68	M	C.C.C. Bladder cancer	-	G-6	200 X 3	5	+	<i>H. alvei</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	0.10 6.25	Moderate	Good	None	
20	69	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	200 X 3	5	+	<i>P. maltophilia</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	1.56 50	Poor	Poor	None	
21	68	F	C.C.C. Bladder cancer	+ (Urethra)	G-1	200 X 3	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	50 50	Poor	Poor	None	
22	74	M	C.C.C. Urethral stricture	+ (Urethra)	G-1	200 X 3	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	50	Poor	Fair	None	
23	70	M	C.C.C. Bladder cancer	+ (Urethra)	G-1	200 X 3	5	+	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.10 400	Poor	Poor	None	
24	71	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	200 X 3	5	##	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	0.10	Moderate	Fair	None	
25	72	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	200 X 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	200	Poor	Fair	None	
26	58	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	200 X 3	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	50	Moderate	Good	None	
27	70	M	C.C.C. Bladder cancer	-	G-4	200 X 3	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	Excellent	Excellent	None	
28	66	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	200 X 3	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	1.56 50	Poor	Poor	None	
29	68	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-6	200 X 3	5	+	<i>A. lwoffi</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	0.20 6.25	Moderate	Fair	None	

\* Before treatment

• After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated		10	3	7
Decreased					
Replaced		1		4	5 (17%)
Unchanged		1	1	2	4 (14%)
Effect on pyuria		12 (41%)	4 (14%)	13 (45%)	Patient total 29
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		10 (34%)		Overall effectiveness rate 21/29 (72%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		11			
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		8			

Table 3 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by type of infection

Group		No. of (Percent patients of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	8 (28%)	1	3	4	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (14%)		3	1	75%
	3rd group (Upper UTI)	4 (14%)	3	1		100%
	4th group (Lower UTI)	5 (17%)	4		1	80%
	Sub total	21 (72%)	8	7	6	71%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (14%)	1	1	2	50%
	6th group (Catheter not indwelt)	4 (14%)	1	3		100%
	Sub total	8 (28%)	2	4	2	75%
Total		29 (100%)	10	11	8	72%

Table 4 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	5	5		<i>P. maltophilia</i>	2	2	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		<i>P. putida</i>	1	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1		<i>H. alvei</i>	2	2	
<i>P. morgani</i>	1	1		<i>A. faecalis</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1		<i>A. lwoffii</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1		<i>S. epidermidis</i>	4	4	
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33%)	2 (67%)	<i>S. faecalis</i>	4	4	
<i>P. aeruginosa</i>	8	6 (75%)	2 (25%)	Total	37	33 (89%)	4 (11%)

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											Inoculum size : $10^6/\text{ml}$					Total
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400		
<i>E. coli</i>	1/1	1/1	1/1		1/1	1/1										5/5	
<i>K. pneumoniae</i>			2/2													2/2	
<i>K. oxytoca</i>	1/1															1/1	
<i>P. morganii</i>		1/1														1/1	
<i>P. mirabilis</i>		1/1														1/1	
<i>E. cloacae</i>					1/1											1/1	
<i>S. marcescens</i>										1/3						1/3	
<i>P. aeruginosa</i>									1/1					0/1		6/8	
<i>P. maltophilia</i>						2/2										2/2	
<i>P. putida</i>									1/1							1/1	
<i>H. alvei</i>		1/1	1/1													2/2	
<i>A. faecalis</i>						1/1										1/1	
<i>A. lwoffi</i>			1/1													1/1	
<i>S. epidermidis</i>				3/3												4/4	
<i>S. faecalis</i>						4/4										4/4	
Total	2/2 (100%)	4/4 (100%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)	5/6 (83%)	3/3 (100%)		1/3 (33%)			0/1 (0%)			33/37 (89%)	

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 6 Strains appearing after DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	
<i>S. marcescens</i>	1	(20%)
<i>P. aeruginosa</i>	2	(40%)
<i>C. tropicalis</i>	1	(20%)
YLO	1	(20%)
Total	5	(100%)

mlであった。*S. marcescens* では3株中2株が存続し、MICは2株とも50 µg/mlであり、カテーテル留置群であった。また、除菌された1株のMICも50 µg/mlであったが、非カテーテル留置群であった。

除菌株33株では *S. marcescens* の1株を除き、すべての株のMICは6.25 µg/ml以下に認められた (Table 5)。

一方、投与後出現菌では Table 6 に示すごとく、*P. aeruginosa* 2株、*S. marcescens*、*C. tropicalis*、YLO 各1株の計5株が検出された。

#### IV. 副作用

経口投与剤であるため、消化器症状には留意しつつ問診したが、運動不十分な症例でも何んらの症状もなかった。また、発疹等アレルギー症状もなく、自覚症状は全例皆無であり、5日間連続投与可能であった。

一方、血液検査でも、基礎疾患、年齢を考慮すれば、異常はないと思われる。なお、症例 No. 10 では投与後の検査ができず、症例 No. 28 では GOT、GPT の軽度上昇

を認めたが、この症例は第2胸椎腫瘍で肝炎を合併しているためのものと考えられる。本症例は入院直後より、GOT 184~26 IU、GPT 170~25 IU を上下していた症例であり、本剤との関係はまずないと考えられる (Table 7)。

#### V. 考 按

新合成抗菌剤 DL-8280 を慢性複雑性尿路感染症 29例に1日 600 mg、分3、連続5日間投与し、著効10例、有効11例、無効8例で72%の有効率であった。膿尿に対しては正常化12例、改善4例、不変13例であり、細菌学的には、陰性化20例、菌交代5例、不変4例であった。起炎菌に対する効果は、37株中33株が除菌され、そのMICも33株が6.25 µg/ml以下であり、満足すべき結果であった。

本剤は経口投与剤でありながら、難治性の症例に非常に有効率の高い、期待できる薬剤といえるであろう。

なお、この37株のMICを測定し同系薬剤と比較した結果、NFLX とはほぼ同程度、PPAよりは5管、NAよりは5~6管優れていることが判明した。

副作用は予想された消化器症状、発疹もなく、血液検査でもほとんど異常を示さなかった。

以上の成績より DL-8280 は副作用もなく、経口抗菌剤として、慢性複雑性尿路感染症に治療上有用、かつ安全な薬剤と考えられる。

#### 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



Table 7 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^4/mm^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. ( $10^3/mm^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-Pase (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)
11	Before	473	14.9	45.0	7,800	20.3	20	10	79	0.72	13.4	0.9	139	3.9	99
	After	490	15.1	45.7	6,200	24.1	29	5	77	0.82	9.9	0.8	143	4.1	100
12	Before	480	14.1	43.3	4,400	17.1	18	8	134	0.47	20.8	0.9	141	3.9	101
	After	460	13.8	41.8	5,500	21.6	16	12	124	0.66	22.7	0.9	141	4.1	103
13	Before	300	9.8	29.6	5,600	26.6	23	25	127	0.25	31.5	1.7	145	4.5	103
	After	358	11.2	34.7	4,200	28.0	23	18	136	0.25	14.4	1.1	141	4.6	104
14	Before	404	11.0	33.4	5,900	30.3	18	6	103	0.27	20.1	0.9	141	4.6	102
	After	372	10.0	30.8	6,500	24.8	15	9	90	0.27	20.0	0.9	138	3.7	109
15	Before	341	10.1	30.8	4,300	22.1	32	18	164	0.32	14.0	1.0	140	4.0	111
	After	381	10.4	32.2	5,500	25.2	36	23	124	0.46	17.8	1.0	139	3.9	107
16	Before	367	9.2	29.2	6,600	32.1	29	11	217	1.29	20.7	0.8	140	4.1	104
	After	292	7.4	23.2	5,600	32.7	15	3	142	0.47	16.6	0.9	139	4.4	107
17	Before	417	13.8	39.4	5,700	25.3	18	29	85	0.42	9.3	0.8	140	4.1	103
	After	425	13.6	40.7	5,000	25.0	25	22	84	0.44	10.7	0.8	139	3.8	106
18	Before	322	10.3	30.4	3,500	39.3	15	5	103	0.30	11.0	0.8	138	4.7	102
	After	299	9.5	28.1	4,000	36.8	19	6	77	0.27	8.1	0.8	142	4.4	101
19	Before	425	13.2	41.5	11,100	32.3	22	7	192	0.94	19.5	1.2	141	3.8	101
	After	403	12.7	37.7	8,400	11.6	17	0	210	0.59	19.4	1.1	143	3.5	111
20	Before	399	12.7	38.7	5,600	31.0	15	2	91	0.80	14.2	1.1	142	4.0	99
	After	434	13.8	42.4	4,000	34.0	15	10	89	0.80	16.1	1.2	138	4.4	103

Table 7 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-Pase (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)
21	Before	336	9.4	29.3	7,100	38.1	15	8	75	0.45	10.5	0.9	142	4.2	107
	After	337	9.5	29.0	4,200	38.4	11	7	98	0.39	14.3	1.0	141	4.0	107
22	Before	528	15.0	47.5	9,400	21.6	18	10	94	0.59	19.5	1.2	141	3.5	95
	After	492	14.4	43.9	5,300	26.1	16	23	92	0.94	19.2	1.2	138	3.0	102
23	Before	346	9.9	30.7	4,800	23.4	9	3	104	0.18	15.8	0.8	138	3.7	106
	After	373	10.7	33.2	4,500	24.0	17	12	148	0.45	15.1	0.8	140	3.2	103
24	Before	392	12.8	40.2	5,100	33.0	17	8	120	0.93	17.8	1.1	141	4.4	102
	After	368	12.2	37.7	7,000	32.4	14	9	133	0.38	16.9	1.1	136	4.4	101
25	Before	423	12.4	38.0	8,700	39.3	16	12	183	0.42	12.2	0.9	140	4.1	107
	After	428	12.2	38.3	7,400	23.2	17	11	190	0.76	11.2	0.9	139	4.6	106
26	Before	432	12.6	39.4	10,900	36.7	22	21	117	0.59	12.3	1.0	142	4.4	107
	After	393	12.5	38.8	6,300	22.2	21	22	117	0.40	13.8	1.0	139	4.7	103
27	Before	412	11.9	37.2	2,800	20.0	15	6	86	0.71	23.7	1.0	144	3.8	106
	After	413	12.1	37.5	2,400	18.2	16	8	96	0.63	21.9	1.1	139	3.8	112
28	Before	426	12.5	39.5	6,100	24.6	45	45	129	0.45	12.3	0.8	140	4.2	105
	After	443	13.2	41.8	6,100	21.3	59	63	78	0.45	9.5	0.7	139	4.4	106
29	Before	446	12.1	37.7	4,000	—	17	16	133	0.57	16.2	1.1	140	4.0	108
	After	357	9.6	32.5	4,400	—	22	10	111	0.33	13.6	1.1	139	3.9	106

## CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YASUhide YAMAMOTO and KAZUO SATO

Department of Urology, Kawasaki City Hospital

RYONOSUKE MIYAZAKI

Department of Central Laboratory, Kawasaki City Hospital

Clinical effect of DL-8280, a newly synthesized antimicrobial agent, was investigated against 29 patients with chronic complicated urinary tract infection. The patients consisted of 21 males and 8 females and their age distributed between 22 to 82. The dose was 200 mg t.i.d. and the duration of administration was 5 consecutive days.

Clinical efficacy rates evaluated by the criteria of UTI committee and by the judgement of the doctor in charge were 72% and 62%, respectively. Thirty three out of 37 clinical isolates from urine samples were eradicated and the eradication rate was 89%. No side effects were observed.