

泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討

長谷川義和・伊藤康久・藤本佳則・加藤直樹・土井達朗

伊藤文雄・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

新しい pyridone-carboxylic acid 系の合成抗菌剤である DL-8280 について基礎的・臨床的検討を加え以下の結論を得た。

1. 尿路感染症でしばしば検出される菌種の標準株 17 株に対する本剤の抗菌力はほとんどすべての菌種におよび、本剤の抗菌スペクトルは広範囲であることがわかった。

2. 対照薬剤として同系の nalidixic acid (NA) を選び、尿路由来の ampicillin (ABPC) 耐性 *E. coli* 98 株, *P. aeruginosa* 51 株および *S. marcescens* 28 株に対する抗菌力を比較したところ、本剤の方がはるかに優っていた。

3. 本剤 200 mg を食後経口投与したところ、血中濃度のピークは 3 時間目で 1.65 $\mu\text{g/ml}$ で、4.5 時間の半減期で漸減した。尿中濃度のピークは 2~4 時間で 254 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12~24 時間でも 32 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度であった。尿中回収率は 48 時間までに 80.2% であった。

4. 急性単純性膀胱炎 7 例に対する総合臨床効果は全例著効であった。

5. 複雑性尿路感染症 21 例に対する総合臨床効果では総合有効率 95% であった。このうち 2 例がカテーテル留置症例、7 例は混合感染症例であったが、総合有効率はいずれも 100% であった。

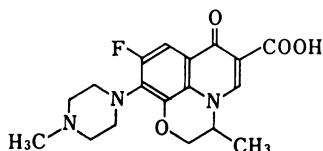
6. 投与前に検出された菌株の MIC はすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、投与後には全株消失した。

7. 副作用と考えられる自覚症状、血液生化学的検査値の変動の異常は認められなかった。

以上のことより、本剤は尿路感染症の治療に安心して広く使用できるすぐれた化学療法剤であると考ええる。

DL-8280 は第一製薬で開発された pyridone-carboxylic acid 系の合成経口抗菌剤で quinoline 骨格に oxazine 環を有している (Fig. 1)。Pyridone-carboxylic acid 系の中にあつて NA, piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA) と異なる点は抗菌スペクトルの上でグラム陽性菌に対してもすぐれた抗菌力をもっていることであるが、グラム陰性菌でも尿路感染症の原因菌として出現頻度の高い *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* に対して MIC のピークで NA, PPA より 3~6 管, gentamicin (GM) より 1~2 管優っている¹⁾。本剤を経口投与した場合、同系薬剤の中においては高い血中濃度が得られ、半減期は 3~5 時間で代謝をうけることなくほとんどが尿中より排泄される²⁾。そこで本剤は尿路感染症の治療において有効な薬剤であろうと考えられたため、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



方 法

1) 抗菌力

供試菌として尿路から検出される頻度の高い菌種の標準株 17 株と、尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* 98 株, *P. aeruginosa* 51 株, *S. marcescens* 28 株を用い、対照薬剤に NA を選び MIC を測定した。使用培地は増菌用に Mueller-Hinton Broth (Difco)、感受性測定用には Mueller-Hinton Agar (Difco) を使用し、日本化学療法学会標準法³⁾により測定した。

2) 吸収・排泄

健康成人男子 3 名 (体重: 51 kg, 61 kg, 65 kg) に本剤 200 mg を食後経口投与し、24 時間までの血中濃度と 48 時間までの尿中濃度を測定した。測定は paper disc 法にて行い、検定菌には *B. subtilis* ATCC 6051 を用い、測定培地として Heart Infusion Agar (栄研) を使用した。尿の希釈は 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) で行った。

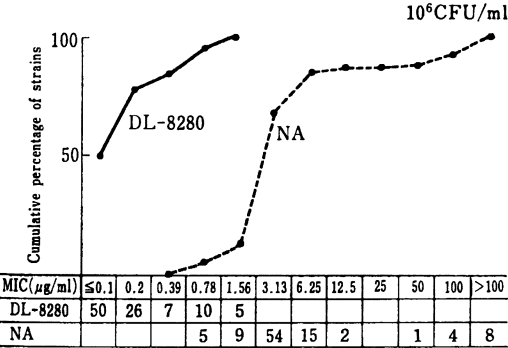
3) 臨床的検討

対象は昭和 57 年 1 月から 7 月までに岐阜大学医学部

Table 1 Antibacterial spectrum

Organism	MIC (μg/ml) 10 ⁶ CFU/ml	
	DL-8280	NA
<i>S. faecalis</i> IFO 12580	1.56	>100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	6.25
<i>C. freundii</i> IFO 12681	≦ 0.1	>100
<i>C. freundii</i> GN 346	0.2	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≦ 0.1	1.56
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	0.2	1.56
<i>K. pneumoniae</i> MS 12	0.2	3.13
<i>E. cloacae</i> MS 65	1.56	6.25
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	1.56	3.13
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	3.13
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≦ 0.1	6.25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3045	0.78	6.25
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.2	0.39
<i>P. morganii</i> 1510	0.2	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	25
<i>A. calcoaceticus</i> IFO 12552	3.13	12.5
<i>A. faecalis</i> IFO 13111	12.5	3.13

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates ABPC resistant *E. coli* 98 strains



付属病院泌尿器科外来を受診した患者 31 名で、その内訳は急性単純性膀胱炎が 9 例、複雑性尿路感染症が 21 例、副睾丸炎が 1 例である。本剤 150 ないし 400 mg を食後経口的に 1 日 2 ないし 3 回に分け、3 または 5 日間投与し UTI 薬効評価基準⁴⁾に従って臨床効果を判定した。また、副作用は自覚症状および血液生化学的検査によって検討した。

結 果

1) 抗菌力

尿路感染症でしばしばみられる菌種の標準株に対して、*A. faecalis* 以外は、本剤は NA よりすぐれた抗菌力を示し、幅広い抗菌スペクトルを有することが判明し

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 51 strains

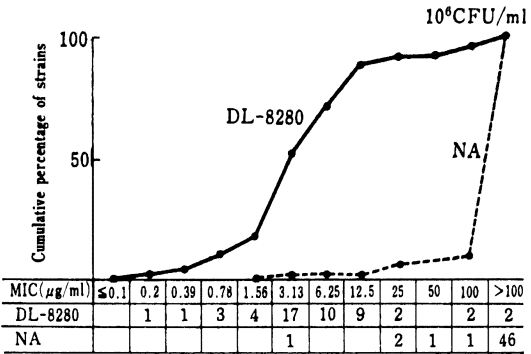
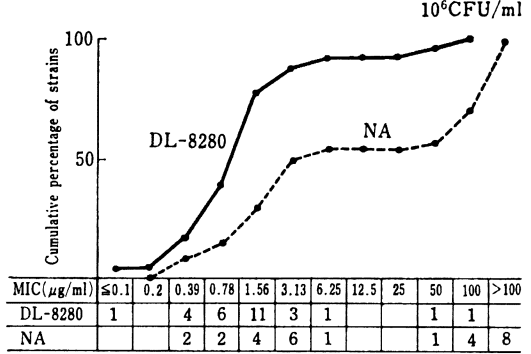


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 28 strains



た (Table 1)。

ABPC 耐性 *E. coli* 98 株に対する MIC のピークは、NA が 3.13 μg/ml であるのに比し、本剤は 0.1 μg/ml 以下と 5 管以上の差があり、すぐれた抗菌力を示した (Fig. 2)。*P. aeruginosa* 51 株では NA の MIC のピークは 100 μg/ml 以上と高度耐性を示しているが、本剤は 3.13 μg/ml と強い抗菌活性が認められている (Fig. 3)。*S. marcescens* 28 株では NA のピークは 3.13 μg/ml と 100 μg/ml 以上の 2 峰性を示しているが、本剤は 1.56 μg/ml に 1 峰性のピークを示し、やはりすぐれた抗菌力を示した (Fig. 4)。

2) 吸収・排泄

血中濃度は内服後 1 時間で 0.45 μg/ml、2 時間で 1.52 μg/ml、3 時間では 1.65 μg/ml とピークを示し以後 4.5 時間の半減期で漸減したが、10 時間後でも 0.59 μg/ml と長い血中持続時間を示した (Fig. 5)。尿中濃度は 0~2 時間が 122 μg/ml、2~4 時間が 254 μg/ml とピークを示し以後漸減するも、12~24 時間でも 32 μg/ml の高濃

度を維持していた。尿中回収率をみると24時間までに75.0%, 48時間までには80.2%が排出された (Fig. 6)。

3) 臨床的検討

急性単純性膀胱炎9例のうち2例は71歳以上の高齢者のため UTI 薬効評価基準による総合有効率の評価から除外したが、主治医判定では両例とも100mg×2/日、3日間投与で著効が認められている。なお、この2例は副作用の検討には含めた (Table 2)。総合臨床効果は7例中全例著効で、総合有効率は100%であった (Table 3)。なお、投与量は全例50mg×3/日を3日間投薬されている。また、投与前に分離された菌株は9株であったが、投与後全株消失し投与後出現菌は認めなかった (Table 4)。

複雑性尿路感染症は21例あり、内訳は複雑性膀胱炎13例、複雑性腎盂腎炎8例ですべて200mg×2/日を5日間投与されたものであった (Table 5)。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は著効14例、有効6例、無効1例で総合有効率は95%であった (Table 6)。疾患病態群別にみるとカテーテル留置の第1群、第5群の2例はいずれも著効であり、混合感染の第6群でも著効4例、有効2例であった (Table 7)。

投与前の分離菌29株は投与後すべて消失し、投与後出現菌として yeast like organism 2株を認めた (Table 8)。

なお、副睾丸炎の1例も主治医判定で臨床効果は著効であった。

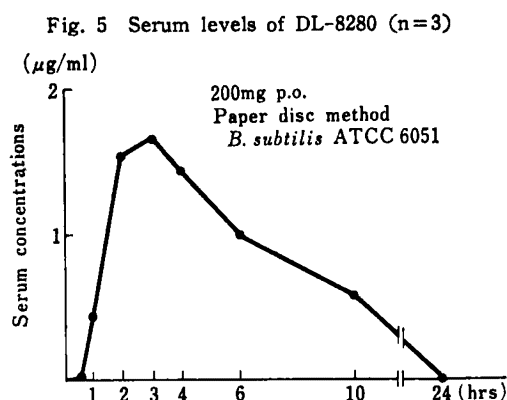


Fig. 6 Urinary excretion of DL-8280 (n=3)

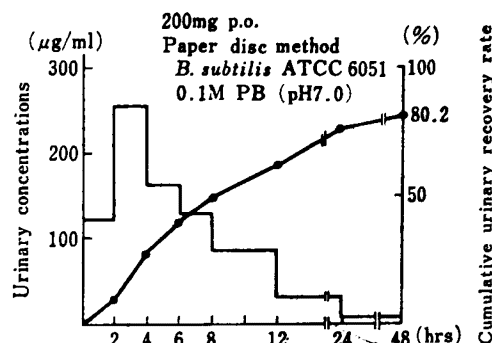


Table 2 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with DL-8280 (p.o.)

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
			Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	UTI	Dr.	
1	68	F	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	None
2	19	F	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	None
3	52	F	50×3	3	+	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
4	61	F	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	None
5	38	F	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	None
6	52	F	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	None
7	40	F	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	None
8	72	F	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Excellent	None
9	78	F	100×2	3	+	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶		Excellent	None

Table 3 Overall clinical efficacy of DL-8280 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	7									7(100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		7 (100%)									Case total 7
Efficacy on pyuria		7 (100%)									
	Excellent	7 (100%)					Overall effectiveness rate 7/7 (100%)				
	Moderate										
	Poor(or Failed)										

Table 4 Bacteriological response to DL-8280 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	7	7		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
Total	9	9 (100%)	0	0

以上の全症例より得られた分離菌株に対する本剤のMICをみると、すべての菌株は3.13 µg/ml以下であり、臨床分離株に対しても本剤は強い抗菌活性を示していることが明らかにされた (Table 9)。

4) 副作用

副作用は31例について自觉症状を、20例については血液生化学的検査値の変動を検討したが、とくに本剤と関係があると考えられる異常は認められなかった (Table 10)。

考 按

一般にペニシリン系やセファロsporin系の経口抗生剤は *P. aeruginosa* や *S. marcescens* などに対する抗菌活性が弱く、一方、従来の pyridone-carboxylic acid 系の抗菌剤はグラム陽性菌に対する抗菌活性も弱い。また、後者は体内動態という面でも今一つもの足りないところがある。さらに、最近では ABPC に耐性の *E. coli* も頻度を増してきている。

このような現況に対して、本剤はグラム陰性菌はもちろん *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *B. fragilis* 等グラム陽性菌、嫌気性菌に至るまで幅広い抗菌スペク

トルを有していることが特徴である¹⁾。今回の検討でもこれらの特徴を裏づける結果となり、標準株では *P. aeruginosa*, *S. marcescens* などグラム陰性菌はいうまでもなく、グラム陽性菌の *S. faecalis* にも強い抗菌活性を示した。また、従来から広く使用されてきた同じ pyridone-carboxylic acid 系の NA を対照薬剤として臨床分離株に対する抗菌力を比較したが、ABPC 耐性 *E. coli*, *P. aeruginosa* では MIC のピークは5管以上の差があり、この系統の薬剤の中でも本剤の抗菌力がずば抜けていることを示した。

つぎに本剤の体内動態の特徴として、同系薬剤に比べ投与量と相関した高い血中・尿中濃度の持続と、尿中への高い回収率があげられるが^{2,5)}、斎藤の報告²⁾では、本剤200 mg を食後経口投与した場合、3時間後に1.74 ± 0.46 µg/ml のピークがあり、以後6.7時間の半減期で減少していくが、12時間後でも0.35 ± 0.04 µg/ml の濃度を示した。尿中排泄は2~4時間に105 ± 43 µg/ml のピークがあり、以後漸減するも12~24時間でも55 ± 15 µg/ml と高い尿中濃度を持続し、80% 以上が24時間以内に尿中へ排泄される。我々の結果も尿中濃度のピーク

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with DL-8280 (p.o.)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr.	
10	51	M	Cystitis Neurogenic bladder	+	G-1	200 × 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
11	72	M	Pyelonephritis Bladder tumor	—	G-3	200 × 2	5	+	<i>E. coli</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	None
12	58	F	Pyelonephritis Vesico vaginal fistula	—	G-3	200 × 2	5	±	<i>E. coli</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁴	Moderate	Good	None
13	67	F	Pyelonephritis Renal stone	—	G-3	200 × 2	5	±	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	Moderate	Good	None
14	74	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	None
15	64	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	Excellent	None
16	82	M	Cystitis BPH	—	G-4	200 × 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
17	45	F	Cystitis Ureteritis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	None
18	58	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
19	67	F	Cystitis Bladder neck sclerosis	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	Moderate	Excellent	None
20	55	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
21	51	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
22	58	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	±	<i>r-Streptococcus</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None
23	74	F	Cystitis Neurogenic bladder	—	G-4	200 × 2	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	None

Table 5 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
						Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr.	
24	64	M	Cystitis BPH	+	G-5	200 X 2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>M. morganii</i>	10 ⁷ /	Excellent	Excellent	None
25	56	M	Cystitis Prostatic cancer	-	G-6	200 X 2	5	+ ±	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ /	Moderate	Excellent	None
26	65	M	Pyelonephritis Bladder tumor	-	G-6	200 X 2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ /	Excellent	Excellent	None
27	78	F	Pyelonephritis Renal stone	-	G-6	200 X 2	5	+	<i>E. aerogenes</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶ /	Moderate	Good	None
28	72	M	Pyelonephritis Bladder tumor	-	G-6	200 X 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ /	Excellent	Excellent	None
29	79	M	Pyelonephritis Bladder tumor	-	G-6	200 X 2	5	± -	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ /	Excellent	Excellent	None
30	58	M	Pyelonephritis Bladder tumor	-	G-6	200 X 2	5	## -	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ /	Excellent	Excellent	None
31	74	M	Epididymitis BPH	-		200 X 2	5	## -	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /		Excellent	None

Table 6 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	14	1	4	19(90%)
Decreased				
Replaced	1		1	2 (10%)
Unchanged				
Efficacy on pyuria	15(71%)	1 (5 %)	5 (24%)	Case total 21
Excellent	14(67%)		Overall effectiveness rate 20/21 (95%)	
Moderate	6			
Poor(or Failed)	1			

Table 7 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)	1 (5%)	1			100%
	2nd group(Post prostatectomy)					
	3rd group(Upper UTI)	3 (14%)		2	1	67%
	4th group(Lower UTI)	10 (48%)	8	2		100%
	Sub Total	14 (67%)	9	4	1	93%
Mixed infection	5th group(Catheter indwelt)	1 (5%)	1			100%
	6th group(No catheter indwelt)	6 (28%)	4	2		100%
	Sub Total	7 (33%)	5	2		100%
Total		21 (100%)	14	6	1	95%

が少し高いものの、ほぼこれらの結果と一致した。この事実はさきの *in vitro* における強力な抗菌活性とともに、本剤が臨床的には少ない投与量で、投与間隔が比較的長くても十分有効であることを推察させるものであった。

そこで今回の検討では、急性単純性膀胱炎に対しては本剤を1日150mg分3投与または1日200mg分2投与、複雑性尿路感染症には1日400mg分2投与を行った。急性単純性膀胱炎の効果判定では全例著効となり、UTI基準からは除外された2例も主治医判定では著効であった。複雑性尿路感染症における効果判定では総合有効率95%と劇的な効果を見たが、疾患病態群別に検討してもカテーテル留置の第1群、第5群の2例とも著効であり、カテーテル非留置の混合感染症である第6群を加え

ても総合有効率は100%と驚異的な臨床効果を認めた。全国集計⁶⁾をみても総合臨床効果は急性単純性膀胱炎264例の総合有効率が99.6%と我々の結果と同様ほぼ完璧な効果を示している。また、複雑性尿路感染症では330例の総合有効率が80.6%とこれもきわめて高い有効率であった。ちなみに同系薬剤であるPPAを複雑性尿路感染症249例に投与したcarindacillinとの二重盲検法の成績⁷⁾では総合有効率は54%であった。また、本剤の全国集計における複雑性尿路感染症の成績を疾患病態群別にみても、カテーテル留置の第1群が69.0%、第5群が56.7%、混合感染の非留置群の第6群が89.6%と他剤に比してきわめてすぐれた臨床効果で、我々の少ない症例における好成績を支持するものとなって

Table 8 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. faecalis</i>	3	3		
<i>S. liquefaciens</i>	1	1		
<i>γ-Streptococcus</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	9	9		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	6	6		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	2	2		
<i>S. marcescens</i>	2	2		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>M. morgani</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
YLO				2
Total	29	29 (100%)		2

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size : 10 ⁶ CFU/ml												Not done	Total
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<		
<i>S. faecalis</i>					1/1	1/1							1/1	3/3
<i>S. liquefaciens</i>		1/1												1/1
<i>γ-Streptococcus</i>													1/1	1/1
<i>E. coli</i>	9/9	1/1	1/1	1/1	1/1								3/3	16/16
<i>C. freundii</i>			1/1											1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	1/1	1/1		1/1	1/1							2/2	7/7
<i>K. oxytoca</i>			1/1											1/1
<i>E. aerogenes</i>	1/1												1/1	2/2
<i>S. marcescens</i>	1/1	1/1												2/2
<i>P. mirabilis</i>		2/2												2/2
<i>M. morgani</i>			1/1											1/1
<i>P. aeruginosa</i>					1/1									1/1
Total (%)	12/12 (100)	6/6 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)							8/8 (100)	38/38 (100)

No. of strains eradicated /No. of strains isolated

いる。

副作用について今回我々の検討では本剤を投与したことによると考えられる自覚症状および血液生化学的検査

値の変動の異常は認められなかった。全国集計でも 4.4 % の発現率のうち消化器症状が主で、その他臨床問題となる重篤な副作用は認められていない⁸⁾。

Table 10 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-Pase (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
3	Before	400	13.2	38.6	8,800		12	9	159	11.5	0.9	142	3.8	108
	After	415	13.2	38.7	5,300		14	9	279	10.9	0.7	141	4.4	101
5	Before	476	14.6	45.4	11,900		16	13	130	12.8	0.7	139	3.6	95
	After	421	13.4	40.5	4,400		16	12	109	16.0	0.7	140	3.8	102
7	Before	408	11.9	38.0	13,300		15	9	141	15.4	0.9			
	After	424	12.1	37.0	7,500		16	8	148	15.9	0.8	142	4.3	104
11	Before	349	11.7	34.5	7,000		32	26	427	20.4	1.0	138	4.4	99
	After	383	12.5	36.9	5,400		22	21	536	16.6	1.0	142	4.0	103
13	Before	444	13.1	39.9	7,600		16	17	252	17.5	0.7			
	After	418	12.4	36.5	7,300		17	13	237	13.8	0.7			
15	Before	390	12.8	37.1	5,600	17.3	15	10	186	32.5	1.0			
	After	386	12.3	36.8	5,200	14.6	15	10	190	26.9	1.1	145	3.8	106
17	Before	474	11.6	38.5	6,100	23.3	18	13	149	17.7	1.2	143	4.9	106
	After	476	11.1	37.0	6,200	27.8				19.2	1.1	140	4.7	104
19	Before	516	14.3	44.1	8,800		47	17	228	16.3	0.8	142	4.1	102
	After	489	13.5	41.0	6,100		48	16	225	18.8	0.8	141	4.1	102
20	Before	520	14.6	40.2	10,700	11.0	19	15	436	15.8	0.5	145	4.1	105
	After	510	14.4	42.5	6,500	23.0	20	15	441		0.6	146	4.6	108
21	Before	435	12.7	38.9	7,100		18	14	289	19.1	0.7			
	After						19	15	283	15.2	0.7			

Table 10 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)*	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-Pase (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
22	Before						28	28	141	13.6	0.8	144	4.4	106
	After	426	12.6	38.6	4,000		40	22	103	19.8	0.8			
23	Before	428	12.6	38.0	5,700		18	11	148	13.1	0.8	147	3.9	107
	After	446	12.5	39.0	5,700		25	18	195	18.1	0.9	141	3.9	104
24	Before	408	13.0	38.3	3,800		14	9	158	17.2	1.3	141	3.8	103
	After	402	13.2	38.9	3,500		16	7	162	16.3	1.3	142	3.7	103
25	Before	361	11.3	35	3,200	11.9	51	56		37	2.7	146	4.8	112
	After	303	10.3	31	2,200	9.2	68	70		34.6	2.7	145	5.0	111
26	Before	392	13.0	37.5	5,050	21.0	27	13	119			145	4.9	108
	After						17	10	148			141	4.9	102
27	Before						17	8	238	15.1	1.1	144	5.0	103
	After						17	6		17.8	1.2	142	4.4	101
28	Before	406	11.4	35.0	5,200		15	9	238			145	4.8	106
	After	362	10.5	32.7	5,100		14	7	240			146	4.3	109
29	Before	445	14.7	43.0	10,600		15	10	293	16.1	1.0	146	3.7	104
	After	448	14.5	43.2	9,500		16	10	301	14.4	1.0	146	3.4	106
30	Before	489	14.7	45.6	11,800		17	13	166	15.3	1.0	142	3.8	104
	After	479	14.4	44.0	6,200		18	14	144	15.7	0.9	142	4.4	103
31	Before						13	7	182	15.4	1.2	141	4.4	104
	After	467	10.5	35.0	6,200		15	6	189	16.3	1.2	145	3.7	106

文 献

- 1) 三橋 道：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（抗菌力），1982
- 2) 斎藤 玲：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（吸収・分布・代謝・排泄），1982
- 3) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981
- 4) UTI 研究会：UTI（尿路感染症）薬効評価基準。Chemotherapy, 28：321～341，1980
- 5) 嶋田基五郎：第28回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，AM-715（吸収・排泄・分布・代謝），1980
- 6) 岸 洋一：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（臨床・泌尿器科），1982
- 7) 河田幸道，他（17施設および関連施設）：複雑性尿路感染症に対する pipemidic acid と carindacillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 26：285～310，1978
- 8) 斎藤 厚：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（副作用），1982

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280
IN URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIKAZU HASEGAWA, YASUHISA ITO, YOSHINORI FUJIMOTO, NAOKI KATO,

TATSUO DOI, FUMIO ITO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

DL-8280, a new pyridone-carboxylic acid derivative was evaluated both experimentally and clinically on urinary tract infections, and following conclusions were obtained.

1) In the 17 registered strains, species of which are usually found in urinary tract infections, spectra of DL-8280 were broad.

2) The peak MICs of DL-8280 for ampicillin resistant *E. coli* (98 strains), and *P. aeruginosa* (51 strains) and *S. marcescens* (28 strains) were fairly superior to that of NA.

3) The peak serum concentration after oral administration of 200 mg of DL-8280 was 1.65 $\mu\text{g/ml}$ at 3 hours, and half life was 4.5 hours. The peak urinary concentration was 254 $\mu\text{g/ml}$ at 2～4 hours, and urinary concentration level of 32 $\mu\text{g/ml}$ was observed at 12～24 hours.

4) Overall effectiveness rate of DL-8280 in acute simple cystitis was 100% and all cases showed excellent response.

5) Overall effectiveness rate of DL-8280 in complicated UTI was 95%. Even in the groups with indwelling catheters and mixed infections, over all effectiveness rate of DL-8280 were 100% respectively.

6) MICs of DL-8280 for strains isolated before treatments were less than 3.13 $\mu\text{g/ml}$, and all strains were eradicated after treatments.

7) No subjective side effects and abnormal changes of laboratory examinations were observed.

In conclusions, DL-8280 was suggested to be effective and safe antibiotic for the treatments of UTI.