

各種尿路感染症に対する DL-8280 の臨床応用

山内民男・岡部達士郎・桐山喬夫・吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

町田修三

倉敷中央病院泌尿器科

28例の尿路感染症（急性単純性膀胱炎5例，急性前立腺炎2例，複雑性尿路感染症21例）に対してDL-8280を投与した。投与量は，急性膀胱炎，急性前立腺炎に対しては50mg/回×3/日，または100mg/回×3/日を3～21日投与したが，7日投与，50mg/回×3/日が主であった。複雑性尿路感染症に対しては100mg/回×3/日が13例，100mg/回×2/日が6例で，投与期間は5日と7日が大半を占めた。

臨床効果は主治医およびUTI薬効評価基準により評価したが，急性膀胱炎，急性前立腺炎において，主治医判定では評価可能6例全例に効果を認めた。また，複雑性尿路感染症においては，UTI薬効評価基準評価可能17例中16例（94%）に効果を認めた。

副作用としては，自覚的にみるべきものがなく，行い得た血液生化学検査上でも，異常を認めなかった。

DL-8280 [(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid] (Fig. 1) は，第一製薬株式会社研究所で新しく開発された抗菌剤で，これまで開発臨床応用されたPyridone-carboxylic acid系薬剤に比べて，抗菌力の強さ，抗菌スペクトルの広さ，安全性の面から，優るといって期待されている薬剤である^{1,2)}。ことに，動物実験，臨床試験においてその経口投与による消化管からの吸収率の良さ，高い血中濃度と尿中排泄率の良さにおいて，尿路感染症に有用と考えられた。

我々は各種の尿路感染症を対象に，このDL-8280を臨床応用する機会を得たのでここに報告する

方 法

1) 対象症例

昭和57年4月から7月に京都大学医学部附属病院泌尿器科，倉敷中央病院泌尿器科を受診した外来患者または入院患者で，急性単純性膀胱炎，急性前立腺炎，複雑性尿路感染症と診断された31歳から82歳までの28例である (Table 1, Table 2)。

UTI薬効評価基準 (第二版)³⁾に従って，試験薬剤投

与前の尿細菌培養では生菌数が 10^4 /ml以上，膿尿は白血球数が毎視野(×400)10個(急性単純性膀胱炎)，5個(複雑性尿路感染症)以上のものを対象とし，妊婦，重篤な肝・腎機能障害のある例は除外した。

また，複雑性尿路感染症の疾患病態群をG-1群(膀胱内カテーテル留置例)，G-2群(前立腺術後感染症)，G-3群(その他の上部尿路感染症)，G-4群(その他の下部尿路感染症)，G-5群(カテーテル留置の混合感染例)，G-6群(カテーテル非留置の混合感染例)に大別した。

Table 1に急性単純性膀胱炎，急性前立腺炎の全症例を，Table 2に複雑性尿路感染症の全症例の総括を示す。

急性単純性膀胱炎は5例で全例女性，34歳から67歳(平均47.6歳)で，急性前立腺炎は67歳，33歳の男性2例であった。複雑性尿路感染症は男性18例，女性3例で31歳から82歳(平均64.9歳)であった。病態群の内訳は，G-2群2例，G-3群7例，G-4群10例，G-6群2例であった。

2) 投与方法

急性単純性膀胱炎，急性前立腺炎には50mg/回×3/日(毎食後)投与を原則としたが，急性前立腺炎1例には100mg/回×3/日を投与した。投与期間は3日(1例)，7日(5例)，21日(1例)で，大半は7日投与であった。

複雑性尿路感染症には，病状に差異があるため50mg/回×3/日から100mg/回×2/日，100mg/回×3/日と投与

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280

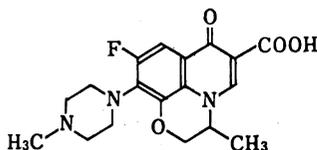


Table 1 Characteristics of patients with acute simple cystitis and acute prostatitis treated with DL-8280

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation		Side effects
			Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (μg/ml)		UTI	Dr.	
									10 ⁸ /ml	10 ⁶ /ml			
1	67 F	A. S. C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.20	0.20	Excellent	Excellent	—
2	38 F	A. S. C.	50×3	7	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			Excellent	Excellent	—
3	48 F	A. S. C.	50×3	7	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			Excellent	Excellent	—
4	34 F	A. S. C.	50×3	7	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			Excellent	Excellent	—
5	51 F	A. S. C.	50×3	7	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷			Excellent	Excellent	—
6	67 M	Acute prostatitis	50×3	7	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷				Excellent	—
7	33 M	Acute prostatitis	100×3	21	—	±	<i>S. epidermidis</i> Unknown					Not evaluated	—

* Before treatment
After treatment

量に幅を生じた。投与期間は3日(1例),5日(12例),7日(8例)と大半が5日ないし7日投与であった。

3) 観察事項および検査項目

主訴の推移とともに、主に副作用観察を目的として、急性単純性膀胱炎、急性前立腺炎においては、外来での投薬が主体をなし、特別な事由がない限り血液生化学検査は行い難いという理由から投与前後の検査は行わず、主に自覚的所見と理学的所見を原則とした。なお、複雑性尿路感染症においては、入院例が主体をなし、自覚的理学的所見とともに血液生化学検査も行うように努めた。

臨床効果評価の上から、尿検査および尿の細菌学的検査を原則として行うこととし、細菌学的検査は急性単純性膀胱炎、急性前立腺炎においては投与前、投与終了直後(4日目)に、複雑性尿路感染症においては投与前、投与終了直後(6日目)に行うのを原則とした。また、尿一般細菌培養においては定量培養、菌の同定を行い、一部にMICを測定した。

4) 効果判定

効果の判定は、主治医およびUTI薬効評価基準(第二版)⁹⁾に準じて行ったが、UTI薬効評価基準に対して投与期間、判定日において多少基準からはずれるものもあったが、評価可能な限りこれを含めて評価した。

成績

急性単純性膀胱炎、急性前立腺炎7例中主治医判定6例およびUTI薬効評価基準判定5例で、全例に著効を認めた。細菌学的には、全て*E. coli*が起炎菌であった。急性前立腺炎症例No.7については、自他覚所見に乏しく、また細菌検査についても投与後に実施し得ず薬効判定不能とし、副作用のみ判定することとした(Table 1)。

複雑性尿路感染症においては群別効果をTable 3に、細菌尿と膿尿の消失効果から判定した内訳をTable 4に示した。各Tableに見ることくに、評価可能17例中16例(94%)に効果を認め、著効7例(41%)を認めた。

投与量と効果においては有意差を認めず、複雑性尿路感染症においては100mg/回×2/日から100mg/回×3/日の範囲内の投与量で十分に効果が期待できると考えられた。また、急性単純性膀胱炎においては、50mg/回×3/日投与で十分と考えられた。

尿の細菌学的検査で、菌の同定、定量、MICを測定し得たものは10例で、*E. coli* 4例、*P. morganii* 1例、*S. epidermidis* 2例、*K. oxytoca* 1例、*P. putida* 1例、*S. faecalis* 1例、*β-Streptococcus* 1例であった。DL-8280のMICは*E. coli* 0.10~0.39 μg/ml、*S. epidermidis* 0.20~1.56 μg/ml、*P. morganii* 0.05 μg/ml、*P. putida* 200 μg/ml

Table 2 Characteristics of patients with complicated UTI treated with DL-8280

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count	MIC(μg/ml) 10 ⁶ /ml 10 ⁶ /ml		UTI	
1	65 M	C. C. C. B. P. H.	G-4	100×2	5	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.10 0.10	0.10 0.10	Excellent Excellent	—
2	73 M	C. C. C. Prostatic cancer Urethral stricture	G-4	50×3	5	+ —	<i>P. morganii</i> —	10 ⁴	0.05 0.05	0.05 0.05	Excellent Excellent	—
3	82 M	C. C. C. B. P. H.	G-4	100×3	5	## —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴	0.20 0.20	0.20 0.20	Excellent Excellent	—
4	73 M	C. C. C. B. P. H. Neurogenic bladder	G-4	100×2	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁵			Moderate Excellent	—
5	31 M	C. C. C. Testicular tumor Neurogenic bladder	G-4	100×2	5	+ —	<i>K. oxytoca</i> —	10 ⁶	0.10 0.10	0.05 0.05	Excellent Excellent	—
6	74 M	C. C. C. B. P. H.	G-2	50×3	5	# ±	Unknown Unknown	<10 ³			Not evaluated	—
7	70 M	C. C. C. Bladder tumor	G-4	100×2	5	# #	<i>P. putida</i> <i>P. putida</i>	10 ⁸ 10 ⁵	200 100	100 100	Poor Poor	—
8	81 M	C. C. C. Prostatic cancer	G-4	100×3	7	## +	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷			Moderate Moderate	—
9	69 M	C. C. C. B. P. H.	G-2	100×3	7	## —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³ 10 ³			Moderate	—
10	79 M	C. C. C. Prostatic cancer	G-6	100×3	7	# —	<i>Klebsiella sp.</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> Y. L. O	10 ⁵ 10 ⁵			Moderate Moderate	—
11	66 M	C. C. C. B. P. H.	G-4	100×3	7	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶			Excellent Excellent	—
12	72 M	C. C. C. Prostatic cancer	G-4	100×3	7	## ±	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁷			Moderate Moderate	—
13	74 M	C. C. C. Prostatic cancer	G-4	100×3	7	# ±	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁶			Moderate Moderate	—
14	72 M	C. C. P. Renal stone	G-3	100×3	3	## ##	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴			Moderate	—
15	67 M	C. C. P. Hydronephrosis After nephrolithotomy	G-3	100×3	5	## —	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁶	1.56 1.56	1.56 1.56	Excellent Excellent	—
16	45 F	C. C. P. Renal stone Hydronephrosis	G-3	100×2	5	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.39 0.39	0.39 0.39	Moderate Moderate	—
17	65 M	C. C. P. Renal papillary pectosis DM	G-3	100×2	5	## +	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.39 0.39	0.39 0.39	Moderate Excellent	—
18	41 M	C. C. P. Renal stone	G-6	100×3	5	## +	<i>β-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵	1.56 1.56	1.56 0.78	Moderate Excellent	—
19	48 M	C. C. P. Renal tbc. Hydronephrosis	G-3	100×3	5	# #	— —				Not evaluated	—
20	59 F	C. C. P. Renal stone	G-3	100×3	7	## ±	<i>P. mirabilis</i> Y. L. O.	10 ⁷ <10 ³			Moderate Excellent	—
21	57 F	C. C. P. Renal stone	G-3	100×3	7	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵			Excellent Excellent	—

Before treatment

After treatment

Table 3 Clinical results in each group of complicated UTI

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group(Catheter indwelt)					
	2nd group(Post prostatectomy)					
	3rd group(Upper UTI)	5 (29%)	2	3		100%
	4th group(Lower UTI)	10 (59%)	5	4	1	90%
	Sub total	15 (88%)	7	7	1	93%
Mixed infection	5th group(Catheter indwelt)					
	6th group(No catheter indwelt)	2 (12%)		2		100%
	Sub total	2 (12%)		2		100%
Total		17 (100%)	7	9	1	94%

Table 4 Clinical results on bacteriuria and pyuria in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	7	1	15 (88%)
Decreased	1			1 (6%)
Replaced				
Unchanged			1	1 (6%)
Efficacy on pyuria	8 (47%)	7 (41%)	2 (12%)	Case total 17
Excellent		7 (41%)	Overall effectiveness rate 16/17 (94%)	
Moderate		9 (53%)		
Poor		1 (6%)		

ml, *K. oxytoca* 0.10 µg/ml, *S. faecalis* 1.56 µg/ml, β-*Streptococcus* 1.56 µg/ml であり *P. putida* を除いて臨床効果は有効以上であった。DL-8280 投与による血中濃度²⁾で cover される範囲内の菌種に対しては全て効果を認めたことになる。なお、酵母様真菌への菌交代を2例に認めた以外には、菌交代現象を認めなかった。

副作用については、特に自覚的にも他覚的にも認めなかった。投与期間が21日の1例を除いて7日以内ということも原因として考えられたが、この1例においても、消化器症状、アレルギー反応など異常を認めなかった。また、一部に再感染にて再び投与する機会を得た例もあ

るが、これらにおいても何等異常を自覚的、他覚的にも認めなかった (Table 5)。

考 察

DL-8280 は *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, NF-GNR を含めたグラム陰性桿菌のみならずグラム陽性菌に対しても抗菌力を示し、また、嫌気性菌に対しても *B. fragilis*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* などに抗菌力を示すといわれる²⁾。このように従来の Pyridone-carboxylic acid 系薬剤に比べて、さらに抗菌スペクトルを拡げたことは、この薬剤の進歩といえる。

また、この臨床応用の成績は、これらの投与量で十分

Table 5 Clinical laboratory findings before and after DL-8280 administration

Case No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plate (10 ⁴ /mm ³)		s-GOT (KU)		s-GPT (KU)		Al-Pase		t-Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		s-Creat. (mg/ml)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
3	403	388	12.5	12.4	38.0	37.1	5,700	4,200	21.9	16.3	14	8	8	8	78	72	0.5	0.5	20	23	1.4	1.4	142	141	3.9	3.1	108	104		
4											10	7	12	44	54	0.3	0.5	11	11	1.0	1.0	143	147	4.2	4.4	110	111			
5	302	336	9.4	10.4	27.0	30.6	7,300	5,900	26.2	24.7	49	25	53	30	47	40	0.4	0.6	13	12										
8	439	430	11.7	10.9	39.0	38.5	7,000	7,200			25	24	20	22	250	260			18	16	1.1	1.1								
9	455	450	14.7	14.5	42.0	41.0	6,500	6,800			13	16	14	15	90	88			14	12	1.1	1.1								
10	400	381	12.7	12.5	37.2	35.9	8,900	7,200			30	25	29	25	108	106			18	11	1.2	0.9								
11	440	450	14.8	14.5	43.0	44.0	7,200	7,400			22	20	14	16	88	80			11	13	1.0	1.0								
12	390	410	13.1	13.7	39.0	39.0	6,200	6,400			18	20	14	16	120	110			14	12	1.0	1.1								
13	420	410	13.7	13.8	40.0	39.0	7,400	6,800			26	20	13	16	110	104			11	14	1.1	1.1								
14	531	532	15.5	16.2	44.3	45.4	6,400	5,800	14.2	15.4	12	13	8	11	62	57	0.5	0.6	12	12	1.0	1.4	144	144	4.2	4.4	104	104		
20	382	400	12.3	12.4	38.0	38.0	6,000	5,800			12	11	16	12	74	70			13	14	1.1	1.1								
21	380	400	12.1	12.2	34.0	35.0	6,800	6,400			26	30	12	16	76	70			14	12	1.1	1.1								

B : Before treatment, A : After treatment

な血中濃度が得られたための効果と考えられ、消化管吸収率の良さを示すものである。さらにその尿中排泄率も未変化体のままで、24時間内に投与量のほぼ80~90%が排泄されるとされ、この尿中排泄率の良さにも負うところも大であると考えられる。これらの点から、従来の同系薬剤^{4,7)}に比べて、優るとも劣らないと考える。

この臨床応用において認めたごとくに、複雑性尿路感染症において94%の有効率をみたことは症例数が少ないながらも、臨床効果においても従来の同系薬剤に比べて優るとも劣らない点と考える。なお、カテーテル留置群(G-1群, G-5群)の症例が無かったのは悔やまれるところであるが、これらの症例に対してもその高い血中濃度と尿中排泄率よりかなりの効果が期待できると想像された。

また、我々の経験では見るべき副作用を認めなかったのも、慢性尿路感染症で苦慮する我々にとっては、さら

に有用な因子と考えられた。

文 献

- 1) 第3回 DL-8280 研究会発表資料集, 第一製薬株式会社, 1982
- 2) 第30回日本化学療法学会西日本支部總會, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 3) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 4) 細川進一, 川村壽一, 小松洋輔, 吉田 修: 尿路感染症における Pipemidic acid trihydrate の臨床的検討. *Chemotherapy* 23: 3074~3081, 1975
- 5) 竹内秀雄, 町田修三, 吉田 修: 慢性複雑性尿路感染症に対する AB-206 の使用経験. *Chemotherapy* 26 (S-4): 169~173, 1978
- 6) 岩崎卓夫, 岡部達士郎, 桐山雪夫, 吉田 修, 町田修三: 各種尿路感染症に対する Cinoxacin の使用経験. *Chemotherapy* 28 (S-4): 256~262, 1980
- 7) 桐山雪夫, 他(4施設): 急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症を対象とした AM-715 の Phase II study. *Chemotherapy* 29 (S-4): 531~544, 1981

CLINICAL APPLICATION OF DL-8280 ON URINARY TRACT INFECTION

TAMIO YAMAUCHI, TATSUSHIRO OKABE, TADA O KIRIYAMA
and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine Kyoto University

SHUZO MACHIDA

Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Twenty-eight patients with urinary tract infection have been treated with DL-8280. Five out of 28 cases were acute simple cystitis and two were acute prostatitis. Twenty-one of 28 cases were complicated UTI.

1) The dose in acute simple cystitis or acute prostatitis was 50 mg t.i.d. to 100 mg t.i.d. and the duration of administration was 3 (1 case), 7 (5 cases) and 21 (1 case) days.

The dose in complicated UTI was 100 mg t.i.d. in 13 out of 21 cases and 100 mg b.i.d. in 6 out of 21 cases. The duration of administration was 3 (1 case), 5 (12 cases) and 7 (8 cases) days.

2) Clinical effect was evaluated according to the judgement of doctor in charge or the criteria by the committee of UTI. Six out of 6 evaluable cases (100%) showed excellent response in acute cystitis and acute prostatitis (doctor's evaluation). Sixteen out of 17 evaluable cases (94%) showed moderate or excellent response in complicated UTI (criteria by the UTI committee).

3) Neither objective or subjective side effect was noted in 28 cases through hematological test, biochemical examination and clinical observation.

4) DL-8280 seems to be a safe and useful drug in the treatment of UTI.