

泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討

宮田和豊・沖宗正明・石戸則孝・赤沢信幸・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

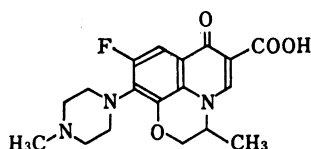
(主任：大森弘之教授)

新規合成化学療法剤 DL-8280 について基礎的、臨床的検討を行った。DL-8280 は尿路感染症より分離されたグラム陰性桿菌に対し良好な抗菌力を示し、*E. coli*, *Proteus* のみならず、*Serratia* および *P. aeruginosa* に対しても良好な成績であった。臨床的検討では急性単純性膀胱炎 4 例では 100%，複雑性尿路感染症 (UTI 薬効評価基準合致症例) 12 例では 92%，急性尿道炎 7 例では 86% の有効率であった。副作用は 1 例に動悸を認めた。臨床検査値異常では 1 例に BUN，クレアチニンの上昇，また 1 例にビリルビンの上昇を認めた。

DL-8280 は第一製薬研究所で新しく開発された経口用オキサジン系抗菌剤である。本剤は分子式 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ，分子量 361.37，帯黄白色ないし淡黄色の結晶または結晶性粉末で無臭，苦味を有する (Fig. 1)。グラム陰性および陽性の好気性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力を有し、嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有する。経口投与により吸収され、血中および組織内に移行し高濃度に尿中へ排泄され、しかも生体内でほとんど代謝されずに尿中へ排泄される¹⁾。

今回、我々は本剤について基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



抗 菌 力

1. 実験方法

尿路感染症より分離保存したグラム陰性桿菌 124 株および標準株 *E. coli* NIHJC-2 について本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って 10^6 /ml 接種で測定した。また同時に Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX) の抗菌力も測定し本剤と比較検討した。

2. 結果

本剤の各菌種に対する MIC を Table 1 に示した。*E. coli* 27 株中 16 株は $0.10 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。*Klebsiella* 11 株中 10 株は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。*Serratia* 27 株は $0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した。*P. mirabilis* 27 株は全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に、また *P. vulgaris* 16 株全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以

下に存在した。*P. aeruginosa* 16 株は $0.20 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。本剤は以上の各菌種に対し良好な抗菌力を示し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認めなかった。

他剤との比較では、PPA より本剤は全ての菌種で数管優れていた。NFLX との比較では *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* では、ほぼ同等の成績であったが、*Serratia* では本剤が 1 管程度優れており、*P. aeruginosa* では逆に NFLX が 1 管程度優れていた (Fig. 2~Fig. 7)。

臨 床 成 績

1. 投与対象および投与方法

対象は岡山大学泌尿器科外来患者 28 名で、性別は男性 21 名、女性 7 名。年齢は 19~81 歳、平均 53.3 歳である。内訳は急性単純性膀胱炎 4 例、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例、慢性複雑性膀胱炎 12 例、急性前立腺炎 1 例、急性淋菌性尿道炎 2 例、急性非淋菌性尿道炎 5 例である (Table 2~Table 5)。

投与方法は、急性膀胱炎は 1 回 50 mg，毎食後 3 回内服とし 3 日間投与した。複雑性尿路感染症は原則として 1 回 100 mg，毎食後 3 回内服とし 5 日間投与した。急性前立腺炎は 1 回 100 mg，毎食後 3 回内服とし 4 日間投与した。尿道炎は 1 回 100 mg，毎食後 3 回内服とし 3~7 日間投与した。

2. 効果判定

臨床効果の判定は急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症では UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ に準じて行った。急性前立腺炎は検尿，尿培養所見に前立腺触診所見を加えて判定した。また尿道炎は、検尿，尿培養所見に自他覚的所見を加えて判定した。

3. 結果

Table 1 Antibacterial activity of DL-8280

Species	Total	MIC (μg/ml)									
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	100≤
<i>E. coli</i>	27	16	2	2	6	1					
<i>Klebsiella</i>	11	3	2		3	2			1		
<i>Serratia</i>	27		2	2	8	7	8				
<i>P. mirabilis</i>	27	1	12	11	2	1					
<i>P. vulgaris</i>	16	1		2	1	5	2	5			
<i>P. aeruginosa</i>	16		1	3	5	4	1	2			
<i>E. coli</i> NIH JC-2	1	1									

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (27 strains)

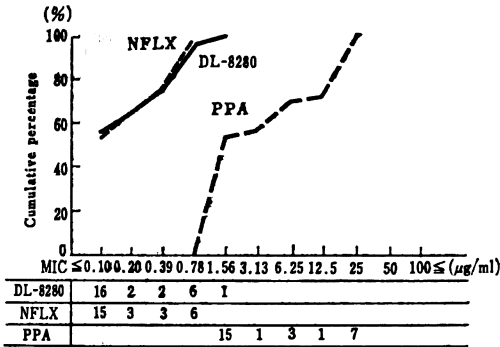


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* (11 strains)

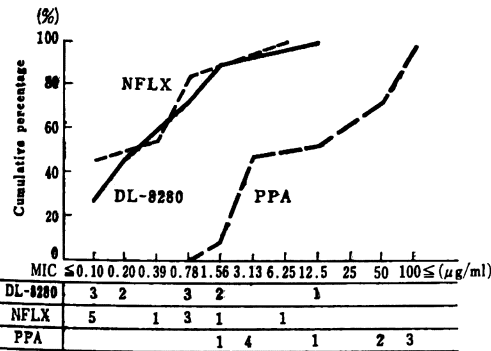


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* (27 strains)

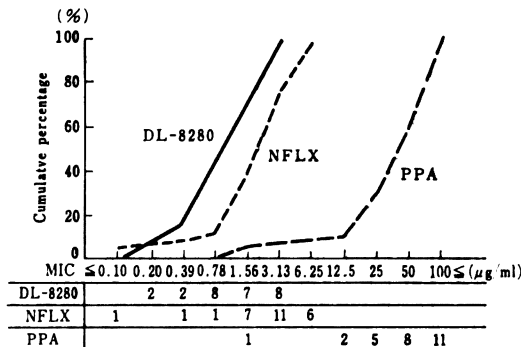
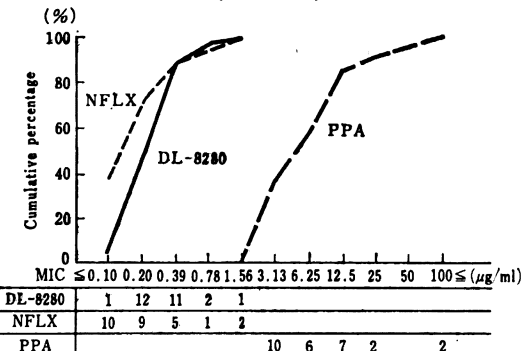


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (27 strains)



急性単純性膀胱炎 4 例は著効 2 例，有効 2 例で有効率 100% であった (Table 6)。
慢性複雑性尿路感染症では除外脱落 4 例を除く 12 例で臨床効果を判定したが，著効 5 例，有効 6 例，無効 1 例で有効率 92% であった (Table 7)。UTI 疾患病態群

別効果では，第 3 群は 2 例で著効 1 例，無効 1 例で有効率 50% であり，第 4 群は著効 4 例，有効 6 例で有効率 100% であった。(Table 8)。急性前立腺炎は，尿所見，尿培養は正常化し，前立腺触診上腫張は消退，圧痛消失し著効とした。急性淋菌性尿道炎 2 例は有効と判定し

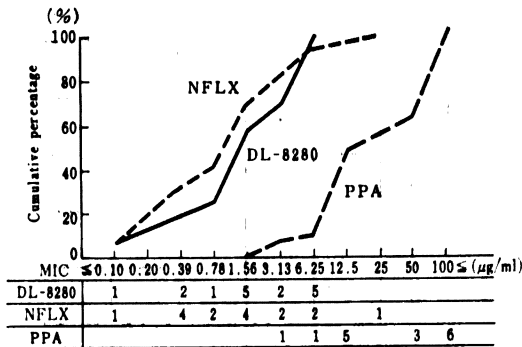
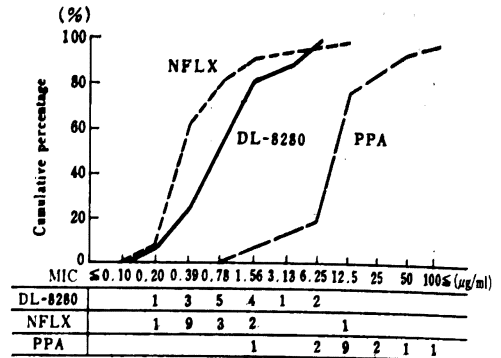
Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (16 strains)Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (16 strains)

Table 2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁴ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	31	F	A. S. C.	50×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	-
						-	-	-					
2	21	F	A. S. C.	50×3	3	+	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁴		Moderate	Good	-
						+	+	-					
3	54	F	A. S. C.	50×3	3	+	+++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	-
						-	-	-					
4	32	F	A. S. C.	50×3	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Fairly good	-
						-	+	-					

* Before treatment
After treatment

た。また急性非淋菌性尿道炎5例は有効4例であったが、1例は排尿痛、排膿は消失したが膿尿が持続したためやや有効とした。

4. 細菌学的効果

細菌学的効果は、急性単純性膀胱炎では投与前分離菌は *E. coli* 3株、*S. faecalis* 1株であったが全株消失し、投与後出現菌も検出しなかった。複雑性尿路感染症では投与前12株検出されたが、11株消失し、消失率92%であった。存続した1株は、*Citrobacter* であった (Table 9)。また投与後出現菌は認めなかった。

5. 副作用

副作用は28例全例で検討を行ったが、自他覚的副作用は1例に、本剤100mgを2回内服した後、動悸を訴えて内服中止し、速やかに消失した。検査値の異常は、Table 3の症例14で投与前BUN 22.7mg/dl、クレアチニン 1.07mg/dlが投与後、各々28.6mg/dl、1.30mg/dl

と上昇していた。その後受診しないため経過不明であるが、腎機能低下は本剤による可能性もある。Table 3の症例10で本剤投与前、総ビリルビン0.66mg/dl (直接0.33mg/dl、間接0.33mg/dl)であったが投与後総ビリルビン1.28mg/dl (直接0.56mg/dl、間接0.72mg/dl)と上昇していた。本症例は投与前GOT 19IU/L、GPT 14IU/L、Al-Pase 49IU/Lが投与後各々19IU/L、16IU/L、50IU/Lと不変であった。この症例もその後受診しないため経過不明であるが、本剤によるビリルビン値上昇の可能性がある。その他には異常値は認めなかった (Table 10)。

考 按

DL-8280は、新しい経口用オキサジン系抗菌剤であり、近縁の抗菌剤として Nalidixic acid (NA), Pivromidic acid (PA), PPA, Miloxacin (MLX), Cinoxacin (CINX) および NFLX がある。本剤は broad spectrum

Table 3 Clinical summary of complicated UTI patients

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)	MIC:10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
5	70	M	C. C. C. BPH Urethral stricture	—	4	100×3	5	+ —	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁷ —	—	Excellent	Excellent	—
6	79	M	C. C. C. BPH	—	4	100×3	5	## —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁷ —	0.20	Excellent	Excellent	—
7	70	M	C. C. C. BPH Neurogenic bladder	—	4	100×3	5	+ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁷ —	—	Excellent	Excellent	—
8	77	M	C. C. C. BPH	—	4	100×3	5	+ —	<i>Citrobacter</i> —	10 ⁷ —	—	Excellent	Excellent	—
9	78	M	C. C. C. Bladder tumor	—	4	100×3	5	+ +	<i>P. morganii</i> —	10 ⁷ —	—	Moderate	Good	—
10	70	M	C. C. C. BPH Urethral stricture	—	4	100×3	5	## ±	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷ —	—	Moderate	Good	Bilirubin ↑
11	76	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	100×3	5	+ +	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ —	6.25	Moderate	Good	—
12	72	M	C. C. C. Bladder tumor	—	4	100×3	5	## ±	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁷ —	—	Moderate	Good	—
13	81	M	C. C. C. BPH	—	4	100×3	5	## ±	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁷ —	—	Moderate	Good	—

Table 3 (Continued)

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)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
14	71	M	C. C. C. BPH	—	4	100 × 3	5	≠ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.78 —	Moderate	Good	BUN ↑ Creatinine ↑
15	48	F	C. C. P. Bil. renal stone	—	3	100 × 3	5	≠ —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ —	— —	Excellent	Excellent	—
16	69	M	C. C. P. Prostatic cancer Bil. VUR	—	3	100 × 3	5	+ +	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	25 —	Poor	Poor	—
17	78	M	C. C. P. L. renal stone	—	—	100 × 3	5	+ +	— <i>P. aeruginosa</i>	— 10 ³	— —	—	Poor	—
18	52	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	—	100 × 3	5	≠ ≠	— <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	— 10 ³	— —	—	Poor	—
19	76	M	C. C. C. Prostatic cancer Urethral stricture	—	—	100 × 2	1	+ —	— —	— —	— —	—	Not evaluated	Arrhythmia Palpitations
20	52	F	C. C. P. Neurogenic bladder VUR	—	—	100 × 4	5	≠ ≠	— —	— —	— —	—	Not evaluated	—

* Before treatment
After treatment

Table 4 Clinical summary of urethritis patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
21	19	M	A. G. U.	100×3	7	+	+	<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	Good	—
22	27	M	A. G. U.	100×3	4	+	±	<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	Good	—
23	25	M	A.N.G.U.	100×3	3	+	+	—	—	—	Good	—
24	24	M	A.N.G.U.	100×3	3	+	+	—	—	—	Good	—
25	54	M	A.N.G.U.	100×3	3	+	+	—	—	—	Good	—
26	36	M	A.N.G.U.	100×3	3	+	+	—	—	—	Good	—
27	19	M	A.N.G.U.	100×3	4	+	+	—	—	—	Fairly good	—

A. G. U. : Acute gonococcal urethritis

A.N. G. U. : Acute nongonococcal urethritis

* Before treatment

* After treatment

Table 5 Clinical summary of prostatitis patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
28	32	M	Acute prostatitis	100×3	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	—
						—	—	—				

* Before treatment

After treatment

Table 6 Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	2		1			1				4 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		3 (75%)			1 (25%)						Patient total 4
Effect on pyuria		2 (50%)						2 (50%)			
	Excellent	2 (50%)						Overall effectiveness rate 4/4 (100%)			
	Moderate	2									
	Poor (including Failure)										

Table 7 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Pyuria Bacteriura	Cleared		Decreased		Unchanged		Effect on bacteriuria
Eliminated	5		4		2		11 (92%)
Decreased							
Replaced							
Unchanged					1		1 (8%)
Effect on pyuria	5 (42%)		4 (33%)		3 (25%)		Patient total 12
☐ Excellent	5 (42%)		Overall effectiveness rate 11/12 (92%)				
☐ Moderate	6						
☐ Poor (including Failure)	1						

で強い殺菌力を有している。経口投与で急速に血中へ移行し尿中排泄率も良好である。また食事の影響も少ないとされる¹⁾。

教室保存の尿路感染症分離菌に対する抗菌力は、*E.*

coli 27 株中 16 株は 0.10 μg/ml 以下に分布し、また全株 1.56 μg/ml 以下に存在しており良好な成績であった。同様に *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* でも良好な成績であったが、特に *Serratia* 27 株では 0.20~3.13

Table 8 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)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (17%)	1		1	50%
	4th group (Lower UTI)	10 (83%)	4	6		100%
	Sub total	12 (100%)	5	6	1	92%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)					
	Sub total					
Total		12 (100%)	5	6	1	92%

Table 9 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>P.morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>Citrobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
Total	12	11 (92%)	1

μg/ml に分布しており非常に良好な成績であった。また緑膿菌に対しても、測定した 16 株は 0.20~6.25 μg/ml に分布しており、すでに市販されている PPA より優れていた。

臨床成績では、急性単純性膀胱炎 4 例はすべて著効ないし有効であり、その起炎菌は *E. coli* 3 株および *S. faecalis* 1 株で基礎的検討と臨床成績がよく一致していた。

複雑性尿路感染症は、UTI 疾患病態群別で第 3, 4 群に症例が偏っていたが、これは外来患者を対象としたためである。しかしその総合臨床効果は有効率 92% と極めて良好な成績であった。本剤投与前検出菌 12 株中 11 株が消失し、消失率 92% であった。一濃度感受性ディスク法で (-), (+) を感受性なしとすると、本剤投与前 PPA 耐性株は *K. pneumoniae* 2 株, *P. mirabilis* 1 株, *Citrobacter* 1 株の計 4 株であったが、*Citrobacter* を除く 3 株は消失しており PPA 耐性株に対し本剤の有用性が示唆される。

男子生殖器感染症では、急性前立腺炎は 1 例のみであったが著効であった。尿道炎においても淋菌性尿道炎 2 例および非淋菌性尿道炎 5 例の計 7 例中 6 例は有効であり、1 例のみやや有効であった。

副作用は、動悸を訴えて内服を中止した 1 例の他、自覚的副作用は認めなかった。臨床検査値異常では 1 例に軽度腎機能低下、また 1 例に血中ビリルビンの軽度上昇を認めたが、これは PPA³⁾, NFLX⁴⁾ と比較しても多いとは考えられない。

以上により本剤は、尿路感染症および男子生殖器感染症の治療上有効であると考えられる。

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
- 3) 第 23 回日本化学療法学会総会, 新薬研究会報告, Pipemidic acid, 1975
- 4) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 1980

Table 10 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)						Sub total	Definitely not	Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not					
RBC	27										
Hb	27 ¹									27 (100%)	
Ht	27									27 (100%)	
WBC	27									27 (100%)	
Baso.	26									19 (70.4%)	8 (29.6%)
Eosino.	26									26 (100%)	
Neutro.	26									26 (100%)	
Lympho.	26									19 (73.1%)	7 (26.9%)
Mono.	26									19 (73.1%)	7 (26.9%)
Platelet	25									26 (100%)	
GOT	27									25 (100%)	
GPT	27									27 (100%)	
Al-Pase	27									27 (100%)	
Bilirubin	Direct			1	1 (3.7%)					25 (92.6%)	1 (3.7%)
	Indirect			1	1 (3.7%)					25 (92.6%)	1 (3.7%)
	Total			1	1 (3.7%)					25 (92.6%)	1 (3.7%)
BUN	27					1		1 (3.7%)		26 (96.3%)	
Creatinine	27					1		1 (3.7%)		26 (96.3%)	
Na	24									24 (100%)	
K	24									24 (100%)	
Cl	24									24 (100%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results			1						1		

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE UROLOGICAL FIELD

KAZUTOYO MIYATA, MASAACKI OKIMUNE, NORITAKA ISHIDO,
NOBUYUKI AKAZAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

(Director : Prof. HIROYUKI OHMORI)

A new orally active, antimicrobial agent DL-8280 was studied in the urological field fundamentally and clinically, and the following conclusions were obtained.

1) DL-8280 showed a broad antibacterial spectrum against gram-negative bacteria and was confirmed having higher antimicrobial activities against species of *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia*, and *P. aeruginosa*.

2) All of four patients with acute simple cystitis showed excellent or good response to DL-8280 treatment.

Eleven out of 12 patients with chronic complicated UTI also showed excellent or good response.

3) Side effect was seen in one case, which had palpitations. Abnormalities consisted of one elevated bilirubin, and one elevated serum creatinine on clinical laboratory findings.