

複雑性尿路感染症における DL-8280 の臨床的検討

榊知果夫・角井 徹・畑地康助・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

藤原英祐・藤井元広

広島総合病院泌尿器科

小深田義勝・森山浩之・児玉光人

尾道総合病院泌尿器科

新しく開発された合成抗菌剤 DL-8280 について臨床的検討を行った。

複雑性尿路感染症 33 例に対して、1 日量として 200~400 mg を 1 日 3~4 回に分服させ、投与期間は 5~33 日間であった。

- 1) 投与 5 日後の総合臨床効果は著効 9 例、有効 17 例、無効 7 例で有効率 78.8% であった。
- 2) 投与期間の検討では、治療効果を十分に上げ、また投与終了後の再燃予防を考慮するなら、投与期間は 14 日前後が必要と思われた。
- 3) 細菌学的効果は、起炎菌 39 株中 36 株が消失し、消失率 92.3% であった。
- 4) 副作用は 1 例に軽い胃腸障害が認められたが、その他の症例では自覚症状および血液生化学検査で異常は認められなかった。

新しく開発された合成抗菌剤である DL-8280 は、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌 および 嫌気性菌 に対し広範な抗菌スペクトルを有している。今回 われわれは 複雑性尿路感染症 に対して DL-8280 を投与し、臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は広島大学医学部付属病院泌尿器科、広島総合病院泌尿器科および尾道総合病院泌尿器科にて昭和 57 年 3 月より 57 年 8 月までの期間に複雑性尿路感染症の診断で治療を必要とした 33 症例である。性別は男性 27 例、女性 6 例で、年齢分布は 26 歳から 86 歳にわたった。基礎疾患では前立腺肥大症 7 例、前立腺手術後 6 例、神経因性膀胱 7 例、腎結石 6 例、前立腺癌 5 例、萎縮膀胱 1 例、尿道狭窄 1 例であった。

本剤の投与方法は 1 回 50 mg ないし 100 mg を内服、1 日 3~4 回、5 日間から 33 日間投与した。投与量、投与方法、投与期間は疾患により主治医が判断して決定した。

尿検体は男性は中間尿またはカテーテル尿で、女性はカテーテル尿で採尿し、検尿と細菌学的検査を行った。MIC 測定は日本化学療法学会標準法¹⁾に従い、 10^6 cells/ml 細菌接種で施行した。

臨床効果の判定は本剤投与 5 日後に UTI 薬効評価基準²⁾に従って行った。また本剤投与終了後 1~2 週間目

まで経過観察した 16 症例について、本剤投与 5 日目、投与終了時、終了後 1~2 週間目に UTI 薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行いその推移をみた。

副作用については本剤の投与前後における自覚症状および血液生化学的検査値の変化に基づいて検討を行った。

成 績

投与 33 症例の詳細は Table 1 に示した。本剤投与 5 日後の臨床効果の判定では、膿尿に対する効果は正常化 10 例 (30.3%)、改善 4 例 (12.1%)、不変 19 例 (57.6%) であり、細菌尿に対する効果は陰性化 23 例 (69.7%)、減少 1 例 (3.0%)、菌交代 7 例 (21.2%)、不変 2 例 (6.1%) であった。以上より総合臨床効果は著効 9 例 (27.3%)、有効 17 例、無効 7 例となり有効率 78.8% であった (Table 2)。

本剤投与終了後 1~2 週間目まで経過観察した 16 症例の臨床効果の推移をみた。これら症例の本剤投与期間は 2 例のみ各々 5 日間、13 日間で、他は全て 14 日間以上であった。膿尿については、投与 5 日後では正常化 7 例 (43.8%)、改善 2 例、不変 7 例であり、投与終了時では正常化 10 例 (62.5%)、改善 2 例、不変 4 例であり、投与終了後 1~2 週間目では正常化 8 例 (50.0%)、改善 2 例、不変 6 例であった。細菌尿については、投与 5 日後では

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients with DL-8280

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effect
				Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)		
1	64 F	Chronic cystitis Contracted bladder	G-4	100 × 4	14	## —	<i>E. coli</i> <i>Candida</i>	10 ⁴ 10 ⁴	0.05 —	Moderate	None
2	43 F	Chronic pyelonephritis Bilat. renal stones	G-3	100 × 4	33	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³	1.56 50	Moderate	None
3	63 F	Acute cystitis Urethral stricture	G-4	100 × 4	14	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	<0.025 —	Excellent	None
4	58 M	Chronic cystitis BPH	G-4	100 × 4	22	## ##	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.05 —	Moderate	None
5	83 M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	G-4	100 × 4	5	## +	<i>S. viridans</i> —	10 ⁴ —	0.78 —	Moderate	Gastrointestinal symptoms
6	79 M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	G-4	100 × 4	5	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.1 —	Excellent	None
7	81 M	Chronic cystitis BPH	G-6	50 × 4	5	± —	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>P. putida</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	3.13 0.39 25	Poor	None
8	65 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	50 × 4	10	## ##	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁵ —	0.78 —	Moderate	None
9	78 M	Chronic cystitis BPH	G-4	100 × 3	5	## ##	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁴ —	0.78 —	Moderate	None
10	68 M	Chronic cystitis BPH	G-4	100 × 3	20	## ##	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴ —	1.56 —	Moderate	None
11	78 M	Chronic cystitis BPH	G-4	100 × 3	13	## ±	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁴ —	0.1 —	Moderate	None
12	79 M	Chronic pyelonephritis Bilat. renal stones	G-3	100 × 3	21	## ##	<i>P. vulgaris</i> —	10 ⁴ —	0.1 —	Moderate	None

Table 1 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effect
				Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)		
13	75 M	Chronic cystitis Post prostatectomy	G-6	100 × 3	17	+	<i>A. anitratum</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶	0.2 12.5	Moderate	None
14	78 F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	100 × 3	19	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	25	Excellent	None
15	75 M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	G-4	100 × 3	19	+	<i>Enterobacter</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	None
16	69 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	100 × 3	20	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	None
17	81 M	Chronic cystitis BPH	G-4	100 × 3	14	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	None
18	81 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-6	100 × 3	14	+	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁵	0.1 0.05	Excellent	None
19	80 M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	G-4	100 × 3	5	±	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	1.56	Moderate	None
20	33 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	100 × 3	20	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	Moderate	None
21	31 M	Chronic pyelonephritis Rt. renal stones	G-3	100 × 3	14	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	3.13	Moderate	None
22	70 F	Chronic pyelonephritis Bilat. renal stones	G-6	100 × 3	14	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>Citrobacter</i>	10 ⁵	3.13 0.39	Poor	None
23	61 M	Chronic cystitis Post prostatectomy	G-2	100 × 3	14	+	<i>Corynebacterium</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴ 10 ⁵	400 0.78	Excellent	None

Table 1 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effect
				Dose (mgX /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)		
24	67 M	Chronic cystitis	G-2	100X3	14	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	3.13	Moderate	None
		Post prostatectomy				+	—	—	—		
25	74 M	Chronic cystitis	G-4	100X3	14	##	<i>Enterobacter</i>	10 ⁴	0.05	Poor	None
		BPH				##	<i>Candida</i>	10 ⁵	400		
26	44 F	Chronic pyelonephritis	G-3	100X3	14	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.78	Poor	None
		Lt. renal stones				+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—		
27	43 M	Chronic cystitis	G-4	100X3	14	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.1	Moderate	None
		Neurogenic bladder				+	—	—	—		
28	26 M	Chronic pyelonephritis	G-3	100X3	14	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	3.13	Excellent	None
		Lt. renal stones				—	—	—	—		
29	73 M	Chronic cystitis	G-2	100X3	14	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	3.13	Poor	None
		Post prostatectomy				##	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	6.25		
30	62 M	Chronic cystitis	G-4	100X3	14	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.2	Moderate	None
		Neurogenic bladder				±	<i>S. bovis</i>	10 ⁴	50		
31	82 M	Chronic cystitis	G-6	100X3	14	##	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	3.13	Moderate	None
		Post prostatectomy				+	<i>S. marcescens</i>	—	0.78		
32	86 M	Chronic cystitis	G-2	100X3	14	##	<i>Flavobacterium</i>	10 ⁴	—	Poor	None
		Post prostatectomy				##	<i>Candida</i>	10 ⁴	—		
33	86 M	Chronic cystitis	G-6	100X3	14	+	<i>F. odoratum</i>	10 ⁴	25	Poor	None
		Prostatic carcinoma				+	<i>Achromobacter</i>	10 ⁴	0.39		
						+	<i>Candida</i>	10 ³	400		

* Before treatment
After treatment

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	9	3	11	23 (69.7%)
Decreased			1	1 (3.0%)
Replaced	1	1	5	7 (21.2%)
Unchanged			2	2 (6.1%)
Effect on pyuria	10 (30.3%)	4 (12.1%)	19 (57.6%)	Patient total 33
Excellent	9 (27.3%)		Overall effectiveness rate 26/33 (78.8%)	
Moderate	17			
Poor (including Failure)	7			

Table 3 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by 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)	4 (12.1%)	1	1	2	50.0%
	3rd group (Upper UTI)	5 (15.2%)	1	3	1	80.0%
	4th group (Lower UTI)	18 (54.5%)	6	11	1	94.4%
	Sub total	27 (81.8%)	8	15	4	85.2%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)	6 (18.2%)	1	2	3	50.0%
	Sub total	6 (18.2%)	1	2	3	50.0%
Total		33 (100%)	9	17	7	78.8%

陰性化 10 例 (62.5%), 減少 1 例, 菌交代 4 例, 不変 1 例であり, 投与終了時では陰性化 10 例 (62.5%), 減少 1 例, 菌交代 4 例, 不変 1 例であり, 投与終了後 1~2 週間目では陰性化 10 例 (62.5%), 菌交代 4 例, 不変 2 例であった。総合臨床効果については, 投与 5 日目では著効 6 例, 有効 7 例, 無効 3 例で有効率 81.3% であり, 投与終了時では著効 7 例, 有効 7 例, 無効 2 例で有効率 87.5% であり, 投与終了後 1~2 週間目では著効 7 例, 有効 5 例, 無効 4 例で有効率 75.0% であった。

疾患病態群別の臨床効果では, 単独菌感染例は 27 例でその有効率は 85.2% であり, 複数菌感染例は 6 例でその有効率は 50.0% であった。各群別に有効率をみると, 4 群が 94.4% であり, 続いて 3 群の 80.0%, 2 群, 6 群の 50.0% の順であった (Table 3)。

細菌学的効果では起炎菌 39 株中 36 株が消失しており, 消失率は 92.3% であった。菌種別にみると治療後も細菌が存続したのは *S. faecalis* 6 株中 1 株, *E. coli* 8 株中 1 株, *P. aeruginosa* 5 株中 1 株で, 他は全て消失し

Table 4 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPC			
<i>S. faecalis</i>	6	5 (83.3)	1
Other GPC	3	3 (100)	
GNB			
<i>E. coli</i>	8	7 (87.5)	1
<i>K. pneumoniae</i>	5	5 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4 (80.0)	1
<i>Proteus</i>	3	3 (100)	
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100)	
Other GNB	7	7 (100)	
Total	39	36 (92.3)	3

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

Isolates	MIC(μg/ml)					Inoculum size 10 ⁶ cells/ml				Not done	Total
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤		
GPC											
<i>S. faecalis</i>		1/1	1/1	3/4							5/6
Other GPC		2/2		1/1							3/3
GNB											
<i>E. coli</i>	7/7	0/1									7/8
<i>K. pneumoniae</i>	3/3	1/1		1/1							5/5
<i>P. aeruginosa</i>			1/2	1/1	1/1		1/1				4/5
<i>Proteus</i>	3/3										3/3
<i>Enterobacter</i>	2/2										2/2
Other GNB	3/3	1/1				1/1	1/1			1/1	7/7
Total	18/18	5/6	2/3	6/7	1/1	1/1	2/2			1/1	36/39

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains appearing at 5 days after starting DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>Candida</i>	4 (57.1)
<i>P. putida</i>	1 (14.3)
<i>S. bovis</i>	1 (14.3)
<i>Corynebacterium</i>	1 (14.3)
Total	7 (100)

た (Table 4)。起炎菌に対する本剤の MIC をみると *P. aeruginosa* 5 株のうち 1 株が 25 μg/ml と多少高い値を示したが、他の 4 株は全て 6.25 μg/ml 以下であった。また *F. odoratum* 1 株が 25 μg/ml を *C. freundii* 1 株が 12.5 μg/ml を示した。他の菌種は全て 3.13 μg/ml 以下と低い値を示した (Table 5)。本剤投与 5 日後に出現し

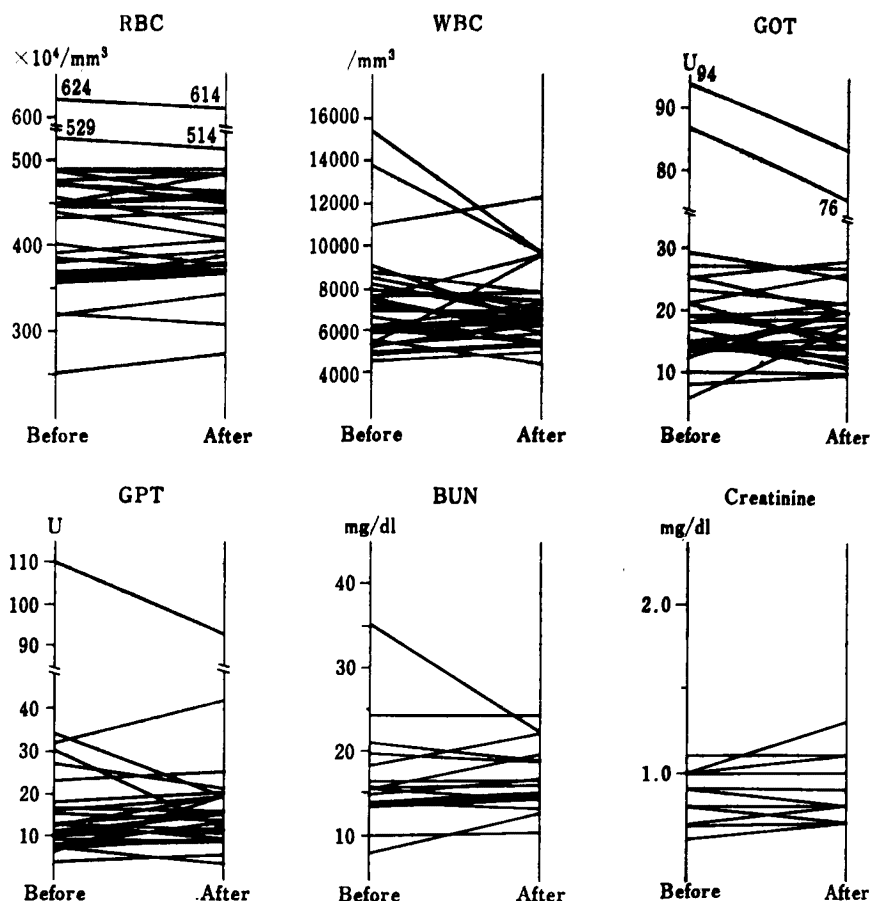
た菌は全症例で 7 株あり、そのうち *Candida* が 4 株と多くを占めていた (Table 6)。

副作用の検討では、自覚症状として 1 例に投与 2 日目より胃腸障害が出現したが、症状が軽く投与は継続できた。血液生化学的検査については、本剤によると思われる異常値は認められなかった (Fig. 1)。

考 案

DL-8280 は nalidixic acid より誘導した新合成抗菌剤であり、*P. aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌および嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である^{3,4)}。また本剤の特徴として経口投与により消化管からよく吸収され、ほとんど体内で代謝されることなく未変化体のまま尿中に排泄され、高い尿中濃度が得られ 24 時間までの尿中累積排泄率は約 80~90%とされている⁴⁾。このように本剤は広範囲な抗菌スペクトルを有し、高い尿中濃度が得られ

Fig. 1 Laboratory findings before and after DL-8280 treatment



ることから、尿路感染症に対して有効な薬剤と考えられる。そこで自験例では複雑性尿路感染症のみを対象として、その臨床上的有効性を検討した。

尿路分離菌の分離頻度は単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症ともにグラム陰性桿菌の分離頻度が高く 70~80% 前後を占めている⁵⁾。しかし単純性尿路感染症では *E. coli* の分離頻度が圧倒的に多く全体の約 60% を占めているが、複雑性尿路感染症では *E. coli* の分離頻度が少なく *Pseudomonas*, *Serratia* などの薬剤耐性菌が多くなり、また *S. faecalis* などのグラム陽性球菌も多く認められるといわれている⁵⁾。複雑性尿路感染症である自験例においても 39 株の起炎菌のうち主たる菌種は *E. coli* 8 株, *K. pneumoniae* 5 株, *P. aeruginosa* 5 株, *S. faecalis* 6 株とグラム陰性桿菌からグラム陽性球菌まで多くの菌種が認められた。

DL-8280 はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対し広範な抗菌スペクトルを有しており、複雑性尿路感

染症の治療の薬剤選択として好ましいものと思われる。自験例の起炎菌に対する DL-8280 の MIC は *P. aeruginosa* など 3 株で多少高い値を示したがそれでも全株 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、また他の菌株は全て 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、本剤はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示した。これら優れた抗菌力を反映して細菌学的効果は高く、起炎菌の消失率は 92.3% と高い値を示した。

投与量については 1 日量 200~300 mg で臨床効果が期待できるとされ⁹⁾、自験例においても 1 日量 200~400 mg の投与量で総合臨床効果は有効率 78.8% と優れた臨床効果が得られた。

投与期間について、自験例では 17 例に投与終了後 7~14 日まで経過観察した。それらの症例は投与期間が 2 例を除いて全て 14 日間以上であった。臨床効果の推移をみると、細菌尿に対する効果は投与 5 日後と投与終了時とは特に差を認めなかったが、膿尿に対する効果で

は投与5日後では正常化 43.8% であったのに比較して投与終了時では正常化 62.5% と優れていた。また投与終了時と投与終了後1~2週間目との比較では、特に臨床効果に差は認められなかった。このことから、投与終了後の再燃予防を考慮すると、複雑性尿路感染症の治療には投与期間は14日前後が必要と思われた。

副作用では自覚症状として1例に胃腸障害が認められたが、その他の症例では特に副作用はなく、血液生化学的検査でも本剤によると思われる異常値はなく、本剤は安全に使用できると思われた。

文 献

- 1) 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
- 2) UTI 研究会：UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 大川光央, 中嶋孝夫, 元井 勇, 庄田良中, 池田彰良, 中下英之助, 黒田恭一: 尿路感染症患者尿中分離菌の検討(続報)。西日泌尿 43: 883~893, 1981

STUDIES ON DL-8280 IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS

CHIKAO MASU, TOHRU SUMII, KOSUKE HATACHI,
HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

EISUKE FUJIWARA and MOTOHIRO FUJII
Department of Urology, Hiroshima General Hospital

YOSHIKATSU KOBUKATA, HIROYUKI MORIYAMA and MITSUTO KODAMA
Department of Urology, Onomichi General Hospital

Clinical studies on DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent, were performed and the following results were obtained.

DL-8280 was administered orally, at the doses of 200 mg, 300 mg and 400 mg divided 3 or 4 times per day for 5 to 33 days to 33 patients of complicated urinary tract infections.

1) Overall clinical results were excellent in 9 cases, moderate in 17 cases and poor in 7 cases, and overall efficacy rate was 78.8%.

2) The optimal duration for the treatment of complicated urinary tract infections was suggested to be about 2 weeks for prevention of recurrence.

3) The eradication of the isolated strains were 35 out of 39 and eradication rate was 92.3%.

4) As the adverse reaction, 1 case of gastrointestinal symptoms was observed. But it was not serious and the administration of DL-8280 was continued. No abnormal laboratory findings were observed.