

尿路感染症に対する DL-8280 の基礎的、臨床的検討

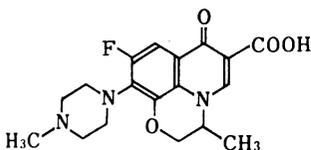
近藤捷嘉・松本 茂・大橋洋三・亀井義広・平野 学・藤田幸利
 高知医科大学泌尿器科学教室
 (主任：藤田幸利教授)

DL-8280 について基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離した *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC を測定した。極めて強い抗菌力を示し、PPA との比較でも 3~7 段階良好な成績であった。
2. 健康成人 3 名に本剤 100 mg 1 回空腹時に内服させ、24 時間までの血中、尿中濃度を測定した。血中濃度の peak は内服後 30 分から 1 時間にあり、1.64~2.32 $\mu\text{g/ml}$ であった。24 時間までの尿中回収率は 83.6~98.8% と良好な成績であった。
3. 種々の尿路感染症 32 例に本剤を投与した。単純性感染例では 6 例中 4 例が著効であり、他の 2 例は脱落例である。複雑性感染例 26 例では UTI 薬効評価基準に合致した 17 例中著効 1 例、有効 13 例で、主治医判定とも 82.3% の有効率が得られた。特に細菌尿に対する効果はすぐれており、21 株中 19 株 (90.5%) が消失している。
4. 副作用は 32 例中 3 例 (9.4%) に認め、いずれも投与を中止した。臨床検査値の変動は 29 例について検討し、本剤との関係を否定できないのは好酸球増多の 2 例および GPT の上昇を認めた 1 例である。

DL-8280 は Fig. 1 に示す構造式を有し、新しく開発された合成抗菌剤である。本剤の臨床分離菌に対する抗菌力、健康成人における血中濃度および尿中排泄について基礎的な検討を行った。さらに、種々の尿路感染症に本剤を投与し、その有効性、安全性についても検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症より分離したグラム陰性桿菌 19 株について、日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定した。接種菌量は 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml である。検討した薬剤は DL-8280 とその類似薬剤である pipemidic acid (以下 PPA と略す) である。

2. 血中濃度および尿中排泄

健康成人 3 名に DL-8280 100 mg を早朝空腹時に 1 回内服させ、内服後 24 時間までの血中および尿中濃度を

測定した。方法は *Escherichia coli* Kp 株を指示菌とする薄層カップ法で、標準曲線の作製は血中濃度においてはコンセーラ (日水) を、尿中濃度においては pH7.0 0.1M 燐酸緩衝液を使用した。

3. 臨床成績

高知医科大学泌尿器科の外来および入院患者を対象とし、尿路感染症の種類は急性膀胱炎 3 例、慢性膀胱炎 18 例、慢性腎盂腎炎 11 例、計 32 例である。本剤の投与は 1 回 100 mg、1 日 3 回毎食後を原則とし、3~5 日間投与した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第二版)¹⁾ に従って行ったが、同基準に合致しない症例では主治医が判定した。また、同時に本剤投与による自覚的副作用および投与前後の血液生化学的検査値の変動についても検討した。

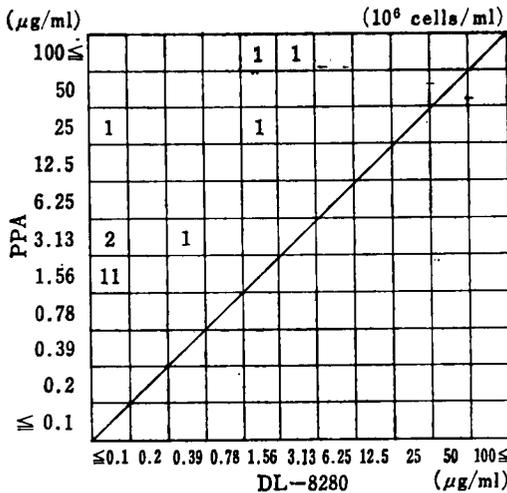
II. 成績

1. 抗菌力

10^8 cells/ml 接種では *E. coli* 18 株は MIC 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布しているが、18 株中 14 株は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。さらに、 10^6 cells/ml 接種では 18 株中 14 株が MIC 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、強い抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 1 株は 10^8 cells/ml、 10^6 cells/ml 接種とも MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

Table 1 Susceptibility to DL-8280 of *E. coli* and *P. aeruginosa* isolated from UTI

Organism	No. of strains	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
<i>E. coli</i>	18	10^8	11	2	1		3	1					
		10^6	14		1		2	1					
<i>P. aeruginosa</i>	1	10^8						1					
		10^6						1					
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1	10^8		1									
		10^6	1										

Fig. 2 Correlogram of MICs between DL-8280 and PPA (*E. coli* 18 strains)

同時に検討した PPA の抗菌力を 10^6 cells/ml 接種の成績でみると、*E. coli* 18 株は MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 2 株みられた。DL-8280 と PPA を比較すると、DL-8280 の方が 3~7 段階良好な成績であった (Fig. 2)。

2. 血中濃度および尿中排泄

1) 血中濃度

血中濃度の peak は内服後 30 分から 1 時間にみられ、1.64~2.32 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後ゆるやかに減少し、内服後 6 時間では 0.51~0.63 $\mu\text{g/ml}$ であり、24 時間では 3 例とも検出しえなかった (Table 2, Fig. 3)。

2) 尿中排泄

尿中濃度は内服後 2 時間目まで、あるいは内服後 2~4 時間に最も高い濃度を示し、113~358 $\mu\text{g/ml}$ であった。内服後 6~24 時間では 27.5~54 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は内服 2 時間までに 24.4~27.2% であるが、

24 時間では 83.6~98.8% と良好な成績であった (Table 3, Fig. 4)。

III. 臨床成績

本剤を投与した症例は単純性尿路感染症 6 例 (Table 4) および慢性複雑性尿路感染症 26 例 (Table 5) である。

1) 臨床効果

本剤の臨床効果をみると、単純性感染症では UTI 薬効評価基準に合致するものが急性単純性膀胱炎の 2 例で、いずれも著効である。症例 3~症例 6 は投与期間、対象疾患などが UTI 薬効評価基準に合致しないため主治医判定のみを行った。主治医判定では 6 例中著効 4 例、脱落 2 例である。

慢性複雑性感染症では UTI 薬効評価基準に合致した症例は 17 例である。慢性膀胱炎 11 例では有効 9 例、無効 2 例であり、慢性腎盂腎炎 6 例では著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例である。両者をあわせると、17 例中著効、有効が 14 例で、有効率は 82.3% である。

主治医判定でも同様の結果である。なお、副作用による投与中止、投与前の菌数不足のため脱落と判定された症例は 9 例である。

2) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に合致した慢性複雑性尿路感染症 17 例の総合臨床効果を Table 6 に示す。細菌尿に対しては 17 例中 14 例 (82.3%) において菌消失を認め、不変であったのは 2 例 (11.8%) のみであった。膿尿の改善は正常化したものが 1 例 (5.9%) のみで、6 例 (35.3%) が不変であった。細菌尿、膿尿を指標とした総合臨床効果は 17 例中 14 例、82.3% の有効率であった。特に細菌尿に対する効果が良好であった。

3) UTI 群別臨床効果

UTI 薬効評価基準による群別 (Table 7) では単独菌感染例が 17 例中 13 例 (76.4%) を占め、複数菌感染例は 4 例 (23.6%) である。尿路にカテーテルを有する G-1

Table 2 Serum levels of DL-8280 after oral administration of 100 mg at fasting

No.	B.W. (kg)	Time (hrs)						
		0	0.5	1	2	4	6	24
1	65	0	1.52	1.64	0.84	0.71	0.63	0
2	60	0	0.63	2.32	1.45	0.72	0.51	0
3	71	0	1.80	1.75	1.52	0.90	0.51	0

Table 3 Urinary excretion of DL-8280 after oral administration of 100 mg at fasting

No.	Item	Time (hrs)				
		0~2	2~4	4~6	6~24	0~24
1	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	358	232	108	54	93.3
	Urine volume (ml)	76	71	86	747	
	Urinary excretion (mg)	27.2	16.5	9.3	40.3	
2	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	79	113	69	27.5	98.8
	Urine volume (ml)	323	108	223	1660	
	Urinary excretion (mg)	25.5	12.2	15.4	45.7	
3	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	141	84	37	47	83.6
	Urine volume (ml)	173	156	206	818	
	Urinary excretion (mg)	24.4	13.1	7.6	38.5	

Fig. 3 Serum levels of DL-8280 after oral administration of 100 mg at fasting

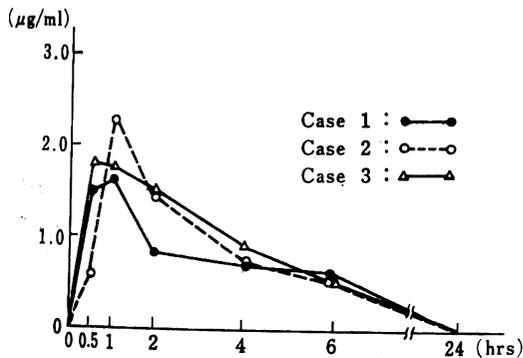
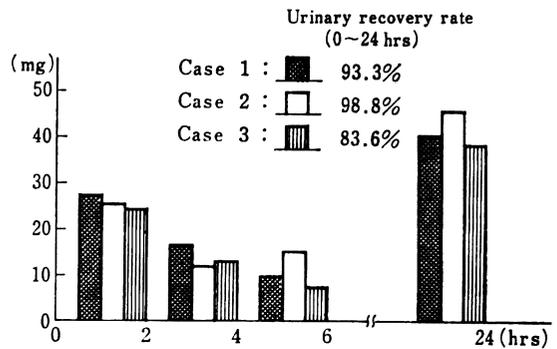


Fig. 4 Urinary excretion of DL-8280 after oral administration of 100 mg at fasting



群および前立腺肥大症術後の G-2 群の有効率は 66.7% とやや低くなっているが、他の群ではいずれも 80% 以上の有効率であった。今回の検討では症例数がやや少ないが、単独菌感染例の有効率が 76.9% と、複数菌感染例のそれよりもやや低い値であった。

4) 細菌学的効果

本剤投与前に尿中より分離された菌種は 21 株で、

Serratia sp. 6 株, *Streptococcus faecalis*, *P. aeruginosa* および *E. coli* 各々 3 株などが主たる菌株である (Table 8)。本剤投与により消失したのは 19 株で、90.5% と極めて高い消失率を示し、*Serratia* sp. 6 株, *S. faecalis* および *E. coli* の各 3 株は全て消失した。存続したのは *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp. 各々 1 株のみである。また、投与後出現菌は *Klebsiella* sp. の 1 株である。

Table 4 Clinical summary of uncomplicated UTI treated with DL-8280

No.	Age-Sex	Diagnosis	Dosage (mg/day×days)	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effects
							UTI	Dr.	
1	55 · F	A.S.C.	300×3	†	‡	<i>E. coli</i> 10 ⁶	Excellent	Excellent	—
				—	—	(—)			
2	42 · F	A.S.C.	300×3	†	†	<i>E. coli</i> 10 ⁶	Excellent	Excellent	—
				—	—	(—)			
3	47 · F	A.S.C.	300×5	†	20~30	<i>E. coli</i> 10 ⁵		Excellent	—
				—	—	(—)			
4	61 · F	C.S.P.	300×5	—	†	(—)		Drop-out	—
				—	—	/			
5	55 · F	C.S.C.	300×5	+	2~4	<i>S. faecalis</i> 10 ⁸		Drop-out	—
				—	4~7	/			
6	69 · F	C.S.C.	300×5	+	‡	<i>E. coli</i> 10 ⁶		Excellent	—
				—	—	(—)			

A.S.C.: Acute simple cystitis

C.S.P.: Chronic simple pyelonephritis

C.S.C.: Chronic simple cystitis

* Before treatment
After treatment** UTI: Criteria by the UTI committee
Dr.: Doctor's evaluation

5) 副作用

本剤を投与した32例について自覚的副作用を検討した。本剤によると考えられる副作用は3例(症例10, 28, 31), 9.4%に認められた。症例10では内服2日目より全身の発赤, 痒痒感があり投与を中止した。中止後ホクロミン6錠/日内服およびフルコートクリーム塗布により改善した。症例28では内服1日目より下痢, 2日目より腹痛があり, 投与を中止した。特に処置を行っていないが, 中止後2~3日でこれらの症状は消失した。症例31では内服1日目より下痢が出現したため投与を中止し, 中止翌日には消失した。

本剤投与前後に血液生化学的検査(RBC, Hb, Ht, WBC, Thr, GOT, GPT, Al-P, BUN, Cr)を29例に行った(Table 9)。検査値の変動は4例(症例10, 12, 22, 23)に認められた。症例10は前述の発赤, 痒痒感を訴えた症例で, 好酸球増多(6→20%)があり, 本剤によるものと考えられる。なお, 1週間後の再検査でも24%と高値であった。GOT(28→48 u.), GPT(40→55 u.)とも軽度上昇しているが, 本剤投与前に手術(TUR-P)を行っており, そのためと考えられる。症例12でも好酸球増多(2→15%)があり, 本剤との関係は否定できないが, その後のfollow-upが行い得ず, いずれとも断定で

きない。症例22ではGPTの上昇(26→42 u.)がみられ本剤との関係は否定できない。なお, 本症例では手術直後(20日前)および本剤開始5日前に計1,200mlの輸血を行っている。症例23ではGOT, GPTともやや高値を示しているが, 本剤投与前よりすでに高値を示しており, 本剤との関係は判然としない。その他, 本剤によると考えられる検査値の異常変動は認めていない。

IV. 考 察

DL-8280は新しく開発された合成抗菌剤である。われわれが検討した*E. coli* 18株について10⁶ cells/ml接種でのMICをみると, 18株中14株(77.8%)が0.1 μg/ml以下に分布し, 強い抗菌力を示すことが明らかである。さらに, PPAとの比較を行ったが3~7段階良好な成績を示している。他のグラム陰性桿菌, グラム陽性球菌についても, 同系統の抗菌剤に比較して同等あるいはそれ以上の抗菌力を示しており²⁾, 本剤の臨床応用が期待される。

本剤の血中への移行は良好であり, 内服後30分から1時間でpeakに達し, その値は1.64~2.32 μg/mlである。血中からの消失はゆるやかであるが, 24時間目には検出し得なかった。また, 尿中への移行をみると, 内服後2時間までの尿中回収率は24.4~27.2%とやや

Table 5 Clinical summary of complicated UTI treated with DL-8280

No.	Age-Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dosage (mg/day × days)	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effects
							UTI	Dr.	
7	71 · M	C.C.C. (BPH)	G-1	300 × 5	± 5 ~ 10	<i>Serratia</i> sp. (-)	Moderate	Good	-
8	72 · M	C.C.C. (Urethral stricture)	G-1	300 × 5	± 5 ~ 7	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	Poor	Poor	-
9	57 · M	C.C.P. (Bil. hydronephrosis (Neurogenic bladder))	G-1	300 × 5	± 20 ~ 30	<i>S. aureus</i> (-)	Moderate	Good	-
10	83 · M	C.C.C. (Prostatic cancer)	G-1	300 × 3	20 ~ 30 ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴		Drop-out	Skin eruption Itch
11	81 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)	G-2	300 × 5	± 10 ~ 15	<i>Serratia</i> sp. (-)	Moderate	Good	-
12	85 · M	C.C.P. (BPH post-ope.)	G-2	300 × 5	± ±	<i>Serratia</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁶	Poor	Poor	-
13	58 · F	C.C.P. (Lt. hydronephrosis Bil. VUR)	G-3	300 × 5	± 20 ~ 30	<i>E. coli</i> (-)	Moderate	Good	-
14	76 · F	C.C.P. (Bil. hydronephrosis Neurogenic bladder)	G-3	300 × 5	± 20 ~ 30	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁶	Poor	Poor	-
15	65 · M	C.C.P. (Rt. renal and lt. ureteral calculi)	G-3	300 × 5	10 ~ 20 1 ~ 3	<i>S. faecalis</i> (-)	Excellent	Excellent	-
16	48 · M	C.C.P. (Lt. renal and ureteral calculi post-ope.)	G-3	300 × 5	5 ~ 10 20 ~ 30	<i>Serratia</i> sp. (-)	Moderate	Good	-
17	50 · F	C.C.P. (Lt. renal calculi)	G-3	300 × 5	± ±	<i>E. coli</i> (-)	Moderate	Good	-

Table 5 (Continued)

No.	Age-Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dosage (mg/day × days)	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effects
							UTI	Dr.	
18	69 · M	C.C.C. (Bladder tumor post-ope.)	G-4	300 × 5	† 5 ~ 10	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ (-)	Moderate	Good	-
19	59 · M	C.C.C. (Neurogenic bladder)	G-4	300 × 5	‡ 20 ~ 30	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴ (-)	Moderate	Good	-
20	81 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)	G-2	300 × 5	‡ 10 ~ 15	<i>Serratia</i> sp. (-)	Moderate	Good	-
21	77 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)	G-5	300 × 5	‡ ‡	<i>P. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ (-)	Moderate	Good	-
22	61 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)	G-6	300 × 5	‡ ‡	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ (-)	Moderate	Good	-
23	74 · F	C.C.C. (Bladder tumor)	G-6	300 × 5	5 ~ 7 1 ~ 3	<i>E. coli</i> <i>A. faecalis</i> 10 ⁵ (-)	Moderate	Good	-
24	72 · M	C.C.C. (Urethral stricture post-ope.)	G-6	300 × 5	‡ 10 ~ 15	<i>Serratia</i> sp. <i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ (-)	Moderate	Good	-
25	74 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)		300 × 5	‡ ‡	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ /		Drop-out	-
26	57 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)		300 × 5	‡ 20 ~ 30	(-) /		Drop-out	-
27	70 · M	C.C.C. (BPH post-ope.)		300 × 5	20 ~ 30 10 ~ 15	(-) (-)		Drop-out	-
28	35 · F	C.C.P. (Rt. renal calculi post-ope.)		300 × 2	5 ~ 10 5 ~ 10	(-) /		Drop-out	Diarrhoea Abdominal pain

Table 5 (Continued)

No.	Age·Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dosage (mg/day×days)	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation*		Side effects
							UTI	Dr.	
29	39 · M	C.C.P. (Lt. renal calculi post-ope.)		300×5	## 2~4	(-) (-)		Drop-out	-
30	73 · M	C.C.P. (Lt. renal calculi post-ope.)		300×5	2~4 4~7	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ /		Drop-out	-
31	47 · M	C.C.P. (Lt. hydronephrosis)	G-3	300×1	# /	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³ /		Drop-out	Diarrhoea
32	22 · F	C.C.P. (Malrotation of rt. kidney) Lt. VUR		300×5	0~1 2~4	(-) (-)		Drop-out	-

C.C.P. : Chronic complicated cystitis * Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis ** After treatment ** Dr. : Doctor's evaluation

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

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	Decreased				
Eliminated	1	8			5	14 (82.3%)
Decreased						
Replaced					1	1 (5.9%)
Unchanged		2				2 (11.8%)
Efficacy on pyuria	1 (5.9%)	10 (58.8%)			6 (35.3%)	Patient total 17
Excellent	1	1				Overall effectiveness rate 14/17 (82.3%)
Moderate		13				
Poor (including Failure)		3				

Table 7 Overall clinical efficacy of DL-8280 by type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (17.6%)		2	1	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (17.6%)		2	1	66.7%
	3rd group (Upper UTI)	5 (29.4%)	1	3	1	80.0%
	4th group (Lower UTI)	2 (11.8%)		2		100.0%
	Sub total	13 (76.4%)	1	9	3	76.9%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5.9%)		1		100.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (17.6%)		3		100.0%
	Sub total	4 (23.6%)		4		100.0%
Total		17 (100%)	1	13	3	82.3%

Table 8 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*	No. of strains appeared after treatment*
<i>Serratia</i> sp.	6	6 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (66.7%)	1	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)		
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1	1
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)		
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)		
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
Total	21	19 (90.5%)	2	1

* Regardless of bacterial count

低い、24時間では83.6~98.8%と良好な成績を示している。平均尿中濃度をみると、内服後2時間までは79~358 µg/ml とかなり高い濃度を示し、内服後6~24時間でもなお27.5~54 µg/ml の濃度を示している。この濃度はわれわれの検討した *E. coli* 18株に対するMICを全て越えるものである。

臨床効果についてみると、単純性感染症では全て *E. coli* 感染症であるが、UTI薬効評価基準、主治医判定とも全例着効となっており、MICの成績を裏付けるものである。複雑性感染症についてみると、UTI薬効評価基

準、主治医判定とも82.3%と高い有効率を示している。DL-8280が経口剤であること、対象が基礎疾患を有する慢性複雑性感染症であることから考えて、良好な成績であるといえる。特に細菌尿に対する効果はすぐれており、本剤投与前に分離した21株中19株(90.5%)が消失している。さらに菌種別にみると、*Serratia* sp., *S. faecalis*, *E. coli*などは全株消失している点が注目される。

副作用は32例について検討し、そのうち3例(9.4%)に認め、いずれも投与を中止した。副作用の種類は全身

Table 9 Laboratory findings before and after administration of DL-8280

No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Thr ($\times 10^4$)		GOT (u.)		GPT (u.)		Al-P (IU/L)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	433	415	13.7	13.2	41.5	39.5	8,500	7,100	27.4	26.5	21	19	11	9	120	14	20	0.7	0.8	
3	517	516	14.5	14.9	45.5	45.0	5,300	5,100	36.6	35.4	21	26	30	30	195	11	12	0.7	0.7	
5	357	372	9.3	10.3	33.0	33.5	8,600	5,800	34.1	36.7		15		14	204	12	19	0.8	0.8	
6	430	400	13.7	12.9	41.0	38.0	6,100	3,600	19.4	17.3	65	60	66	53	147	14	16	0.9	0.8	
7	513	513	15.9	15.5	48.5	48.5	5,300	6,200		22.3	26	34	28	34	87	17	17	1.0	1.1	
8	416	400	14.1	13.3	42.5	40.0	3,900	3,800	24.2	26.8	24	17	15	12	261	12	14	0.8	0.8	
9	499	453	15.6	15.8	45.0	43.0	6,100	4,600	27.4	22.0	19	24	12	11	166	21	14	1.6	1.5	
10	315	440	10.4	13.8	31.0	42.5	3,600	8,100	22.3	25.0	28	48	40	55	130	28	23	2.1	1.8	
11	376	386	13.1	13.6	38.5	40.0	4,400	3,800	22.9	22.0	21	20	16	12	119	15	16	1.0	1.0	
12	381	389	13.6	13.8	39.5	40.5	6,400	4,800	21.5		55	51	35	28	93	19	24	1.0	0.9	
13	422	419	12.6	12.5	37.5	37.0	10,000	6,700	25.8	24.9	20	13	17	7	249	28	16	1.4	1.4	
14	395	374	11.9	11.3	36.0	34.0	6,100	6,000	35.0	32.2	41	35	28	22	58	17	23	0.9	0.8	
15	498	490	15.7	15.3	45.5	44.5	5,500	6,800	23.0	24.2	25	15	27	21	200	20	15	1.0	0.9	
16	504	390	14.7	12.5	44.5	36.5	9,300	6,100	51.5	51.3	27	23	37	38	201	28	18	1.2	1.1	
17	551	492	16.0	14.6	50.5	46.0	5,300	11,100	25.9	24.4	17	19	12	10	152	13	15	0.9	1.1	
18	446	401	13.4	12.1	42.5	38.0	4,600	5,300	32.0	34.2	17	13	12	7	147	19	16	0.8	1.0	
19	516	504	16.8	16.4	53.0	49.0	11,100	8,800	28.1		20	21	18	18	150	14	16	1.5	1.5	
20	376	386	13.1	13.6	38.5	40.0	4,400	3,800	22.9	22.0	21	20	16	12	119	15	16	1.0	1.0	
21	436	511	12.1	14.3	38.0	44.5	6,400	8,200	61.8	77.6	25	23	26	26	194	15	21	0.7	1.0	
22	453	424	13.3	12.5	43.0	38.0	5,800	4,500	51.5	85.4	23	29	26	42	128	15	14	0.8	1.0	
23	459	432	15.8	14.6	48.5	46.0	7,200	4,800	22.0	16.0	50	89	43	68	193	16	18	0.9	0.9	
24	369	404	12.0	13.0	37.0	40.0	4,300	5,300	31.9	28.3	20	26	18	29	165	17	22	0.6	0.8	
25	470		13.4		43.5		6,300		24.2		21	25	14	19	195	15	17	1.3	1.3	
26	461	457	15.1	15.3	47.5	44.0	3,900	3,400	19.6	20.8	35	34	45	40	143	23	19	1.2	0.9	
27	382	365	12.6	11.9	38.0	36.5	9,300	8,000	24.5	36.6	37	23	38	30	142	15	16	0.8	1.0	
28	431	451	13.9	14.7	41.0	42.5	6,300	7,700	20.2	23.5	16	20	36	36	157	10	17	0.6	0.8	
29	512	463	15.7	14.3	48.0	42.0	10,500	7,100	45.4	55.7	30	20	33	24	125	21	19	1.0	1.0	
30	416	402	11.0	10.4	36.0	35.0	5,700	4,400	23.7	23.6	33	39	21	21	179	18	13	1.0	0.9	
32	374	404	11.6	12.7	33.5	37.5	4,500	4,100	28.3	19.1	24	37	19	25	68	12	14	0.8	0.9	

B : Before, A : After

の発赤、痒痒感、腹痛、下痢であり、胃腸症状については本剤の投与中止により消失している。本剤と同系統の薬剤に特異な副作用であるめまい、ふらつきなどは認めない。また、血液生化学的検査は本剤投与前後に行い、29例について検討した。このうち、本剤との関係が否定できないのは好酸球増多の2例およびGPTの上昇1例である。好酸球増多のうち1例は同時に全身の発

赤、痒痒感を訴えた症例である。その他、特に重篤な副作用、臨床検査値の変動はなく、臨床応用にあたって有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) UTI 研究会：UTI（尿路感染症）薬効評価基準。Chemotherapy 28：321～341, 1980
- 2) 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

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

KATSUYOSHI KONDO, SHIGERU MATSUMOTO, YOZO OHASHI,
YOSHIHIRO KAMEI, MANABU HIRANO and YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

(Director : Prof. YUKITOSHI FUJITA)

Bacteriological and clinical studies on DL-8280 were performed in urinary tract infections.

1) Minimal inhibitory concentrations of DL-8280 were determined in 19 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. In 10^6 cells/ml inoculum size, DL-8280 was extremely active against *E. coli*, and more active than pipemidic acid.

2) One hundred mg of DL-8280 was administered to three normal volunteers orally. The serum levels reached to the maximum of 1.64~2.32 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min. or 1 hr. after administration. The urinary recovery rate within 24 hrs. was 83.6~98.8%.

3) Thirty two cases with urinary tract infections were treated with an oral daily dose of 300 mg of DL-8280. Excellent response was seen in 4 cases with uncomplicated urinary tract infections. The rate of sufficient efficacy was 82.3% by the criteria of UTI committee and doctor's judgement in 17 cases with complicated urinary tract infections.

4) No other side effect was observed in 32 cases except in 3 cases, 1 skin eruption and itch, 1 diarrhoea and abdominal pain and 1 diarrhoea. On laboratory examinations of 29 cases, eosinophilia was observed in 2 cases, and elevation of GPT in 1 case.