

複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の使用経験

桑野剛一・上田昭一・山崎浩蔵

熊本大学医学部泌尿器科学教室

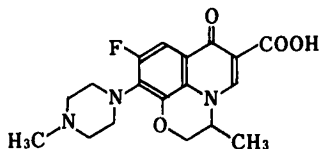
新しく開発された合成抗菌剤 DL-8280 を複雑性尿路感染症 30 例に対して、300 mg/日（分3）、経口にて5日間投与を行い、次のような成績を得た。

- 1) 総合臨床効果は、著効 12 例（40%）、有効 12 例（40%）、無効 6 例（20%）で、有効率は 80% であった。
- 2) 細菌学的効果は、投与前に分離された 32 株中 31 株（97%）が消失、1 株（3%）が存続した。
- 3) 副作用は 1 例に軽度の GOT、GPT の上昇を認めた。

DL-8280 は第一製薬によって開発された経口用オキサジン系抗菌剤で、Fig. 1 のような構造を示す。本剤はグラム陰性菌のみならず、陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力を有しており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが確認されている。また、本剤は経口投与により、優れた血中移行性および持続性を示すこと、しかも尿中には、ほとんど代謝されることなく、比較的速やかに排泄されることが確認されている。

今回、第一製薬より本剤の提供を受け、複雑性尿路感染症例に対する臨床効果を検討したので、報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 対象および方法

対象は複雑性尿路感染症 30 例で、内訳は慢性膀胱炎 24 例、慢性腎盂腎炎 6 例、基礎疾患として、前立腺肥大症、膀胱腫瘍、神経因性膀胱、腎結石等を有し、性別は男 20 例、女 10 例、年齢は 19~84 歳（平均 46 歳）である。薬剤は 1 日 300 mg を分3とし、5日間経口投与し、効果判定は UTI 薬効評価基準第二版¹⁾に従って行った。

II. 成績

臨床効果：膿尿は 30 例中、正常化 13 例（43%）、改善 7 例（23%）、不変 10 例（33%）、尿中細菌は 30 例中、陰性化 22 例（73%）、菌交代 7 例（23%）、不変 1 例（3%）であった。以上より総合臨床効果は、著効 12 例（40%）、有効 12 例（40%）、無効 6 例（20%）で、有効率は 80% であった（Table 1, Table 2）。また、疾患病態群別に検

討すると、第 1 群（カテーテル留置症例）は 6 例中 3 例、第 2 群（前立腺術後感染症例）は 3 例中 2 例、第 3 群（その他の上部尿路感染症）は 3 例中 2 例、第 4 群（その他の下部尿路感染症）は 17 例中 16 例に有効で、単独感染症全体としては 29 例中 23 例（79%）が有効以上であった。また、第 6 群（混合・非留置症例）は 1 例中 1 例に有効であった（Table 3）。

細菌学的効果：分離起炎菌 32 株中、消失 31 株（97%）、存続 1 例（3%）であった。*E. coli* 6 例、*S. faecalis* 5 例、*F. odoratum* 2 例、*P. mirabilis* 1 例は消失した。*S. marcescens* は 7 例中 6 例が消失し、1 例が存続した（Table 4）。また、投与後に菌交代現象により出現した菌種は *P. morganii*、*P. aeruginosa*、*A. faecalis* 等 7 株であった（Table 5）。

副作用：本剤の投与中、自他覚的副作用は認めなかった。本剤投与前後に臨床血液検査を施行したが、血液像には異常を認めず、血液生化学的所見では 1 例に GOT、GPT の軽度の一過性上昇が認められた（Table 1, Table 6）。

III. 考察

DL-8280 は、benzoxazine 格を有する合成抗菌剤で、*Staphylococcus*、*S. faecalis*、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Serratia*、*P. aeruginosa* や嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的であるとされる^{2,3)}。とくに、尿中には 90% 以上が 48 時間以内に未変化のまま排泄されることから、尿路感染症に対する効果が期待される。

われわれは複雑性尿路感染症 30 例に対して本剤の有効性と安全性の検討を行い、著効 12 例、有効 12 例、無効 6 例で、有効率 80% の成績を得た。比較的難治なカ

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
1	57	M	C. C. C. B. P. H.		G-2	100mg × 3	5	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	≤ 0.025	Excellent	Excellent	—	
2	65	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-4	100mg × 3	5	± —	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁵ —	1.56	Excellent	Excellent	—	
3	62	M	C. C. P. Bladder tumor	+ (Ureterostomy)	G-1	100mg × 3	5	+ ± —	<i>S. marcescens</i> <i>Y. L. O.</i>	10 ⁵ 10 ⁵	3.13 100<	Poor	Poor	—	
4	52	M	C. C. P. Bladder tumor		G-3	100mg × 3	5	± ± —	<i>F. odoratum</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	12.5 100	Poor	Poor	—	
5	44	F	C. C. C. Renal stone		G-4	100mg × 3	5	± ± —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁷ —	0.10	Moderate	Moderate	—	
6	63	M	C. C. C. Prostatic cancer	+ (Urethral)	G-1	100mg × 3	5	± ± —	<i>Citrobacter</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	—	Poor	Poor	—	
7	78	M	C. C. C. B. P. H.	+ (Urethral)	G-1	100mg × 3	5	+ + —	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 12.5	Poor	Poor	—	
8	72	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg × 3	5	± ± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.10	Moderate	Excellent	—	
9	78	F	C. C. C. Neurogenic bladder		G-4	100mg × 3	5	+ — —	<i>S. faecalis</i> —	10 ⁷ —	0.10	Excellent	Excellent	—	
10	44	M	C. C. P. Hydronephrosis due to trauma	+ (Nephrostomy)	G-1	100mg × 3	5	± — —	<i>S. marcescens</i> <i>F. odoratum</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵	3.13 3.13 12.5	Moderate	Poor	—	
11	77	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg × 3	5	± — —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.05	Excellent	Excellent	—	
12	74	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg × 3	5	+ — —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.05	Excellent	Excellent	—	
13	74	F	C. C. C. Renal tumor		G-4	100mg × 3	5	± — —	<i>S. marcescens</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ⁴	1.56	Poor	Moderate	—	
14	61	F	C. C. C. Renal stone		G-4	100mg × 3	5	± ± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	1.56	Moderate	Moderate	—	
15	70	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg × 3	5	± — —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁷ —	3.13	Excellent	Excellent	—	

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg X/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁴ ch/ml (μg/ml)	UTI	Dr		
16	62	M	C. C. C. B. P. H.		G-2	100mg X 3	5	+	<i>S. marcescens</i> G. N. B.	10 ⁶		Poor	Poor	—	
17	19	F	C. C. P. V. U. R.		G-3	50mg X 3	7	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	—	
18	71	M	C. C. C. B. P. H.	+	G-1	100mg X 3	5	—	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	—	
19	61	F	C. C. C. Renal stone		G-4	100mg X 3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Moderate	—	
20	79	M	C. C. C. B. P. H. Bladder tumor		G-4	100mg X 3	5	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—	
21	84	F	C. C. P. Uterus cancer	+	G-1	100mg X 3	5	±	<i>S. marcescens</i> <i>A. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.78 400<	Moderate	Poor	—	
22	78	M	C. C. C. Malignant lymphoma	(Ureterostomy)	G-4	100mg X 3	7	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Moderate	—	
23	49	F	C. C. C. Renal tuberculosis		G-4	100mg X 3	7	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	—	
24	57	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg X 3	5	±	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷		Moderate	Moderate	—	
25	65	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg X 3	7	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	—	
26	65	M	C. C. P. Bladder tumor		G-3	100mg X 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	1.56	Moderate	Excellent	GOT ↑ GPT ↑	
27	68	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	100mg X 3	5	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷		Moderate	Moderate	—	
28	84	F	C. C. C. Bladder tumor		G-6	100mg X 3	5	+	<i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴ 10 ⁴	0.39	Moderate	Moderate	—	
29	80	M	C. C. C. B. P. H.		G-2	100mg X 3	5	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	25	Excellent	Moderate	—	
30	44	M	C. C. C. Renal stone		G-4	100mg X 3	5	+	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁵		Moderate	Moderate	—	

* Before treatment
• After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	12	6	4	22 (73%)
Decreased				
Replaced	1	1	5	7 (23%)
Unchanged			1	1 (3%)
Effect on pyuria	13 (43%)	7 (23%)	10 (33%)	Patient total 30
Excellent		12 (40%)	Overall effectiveness rate 24/30 (80%)	
Moderate		12 (40%)		
Poor(including Failure)		6 (20%)		

Table 3 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)	6 (20%)	1	2	3	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10%)	2		1	60%
	3rd group (Upper UTI)	3 (10%)	1	1	1	60%
	4th group (Lower UTI)	17 (57%)	8	8	1	94%
	Sub total	29 (97%)	12	11	6	79%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	(9%)				
	6th group (Catheter not indwelt)	1 (3%)		1		100%
	Sub total	1 (3%)		1		100%
Total		30 (100%)	12	12	6	80%

Table 4 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. marcescens</i>	7	6 (86%)	1
<i>S. faecalis</i>	5	5 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100%)	
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	
<i>F. odoratum</i>	2	2 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
<i>α-Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
Total	32	31 (97%)	1

Table 5 Strains appearing after DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>A. faecalis</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>P. morganii</i>	1
<i>Candida</i>	1
Y. L. O.	1
G. N. B.	1
Total	7

テーテル留置群，前立腺術後感染症群，混合感染症の症例数が少ないこともあるが，複雑性尿路感染症の経口薬としては，非常に高い有効率と思われる。

細菌学的効果は，32株中31株は消失し，*S. marcescens* 1例が存続した。一方，菌交代が7例(23%)にみられ，投与後出現菌は *P. morganii*，*P. aeruginosa*，*A. faecalis* 等で，これらの MIC (12.5 μg/ml 以上) は，消失菌の

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-Pase (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	472	14.9	44.3	4,400	43	49	185	16	0.8
	After	459	14.3	42.4	5,600	29	30	110	15	1.0
2	Before	375	12.4	35.8	5,800	22	20	73	16	1.1
	After	376	12.1	36.0	6,000	34	24	73	16	1.0
3	Before	356	11.6	33.3	8,300	17	18	61	19	1.1
	After	356	11.2	33.2	9,100	18	18	57	15	1.1
4	Before	437	13.7	40.5	7,700	25	42		17	0.9
	After	412	12.9	37.6	6,000	22	31		11	0.7
5	Before	390	12.1	34.9	7,400	13	15	57	10	0.8
	After	362	11.1	31.9	9,400	15	18	71	10	0.8
6	Before	320	11.1	31.6	5,400	63	42	428	21	0.8
	After	326	11.2	32.7	5,000	70	46	409	19	0.9
7	Before	376	12.6	36.5	6,700	20	12	65	20	1.7
	After	410	13.4	38.5	7,000	22	15	65	16	1.4
8	Before	419	13.7	40.0	6,600	16	21	80	18	1.3
	After	420	13.9	41.0	6,500	18	21	81	17	1.3
9	Before	335	11.0	31.8	5,000	23	14	112	18	0.9
	After	381	12.0	36.2	7,000	23	29	72	18	0.8
10	Before	503	13.6	40.7	7,900	29	37	106	16	1.2
	After	456	12.2	36.7	5,800	15	19	72	11	1.0
11	Before	456	14.1	43.0	6,300	17	8	91	17	1.6
	After	428	13.6	40.1	7,400	18	19	78	15	1.5
12	Before	455	14.2	41.5	5,900	32	16	106	18	1.3
	After	467	14.6	42.7	7,200	24	22	112	19	1.4
13	Before	347	10.8	31.8	11,600	15	14	61	18	1.0
	After	359	11.3	32.9	6,900	21	21	58	20	1.2
14	Before	373	11.6	34.1	6,500	18	23	114	15	0.8
	After	381	11.8	34.9	6,600	24	9	79	16	0.9
15	Before	521	16.2	47.4	7,200	36	37	95	20	1.1
	After	493	15.2	45.0	6,700	21	23	91	17	1.0
16	Before	436	14.3	42.0	6,000	19	19	58	13	1.4
	After	430	14.2	41.3	7,100	22	23	60	9	1.3
17	Before	413	12.1	36.3	7,100	11	10	82	11	0.8
	After	432	12.8	37.6	7,400	16	7	87	12	0.8

Table 6 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-Pase (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
18	Before	407	12.0	35.1	5,100	17	12	55	22	1.5
	After	398	11.7	34.4	5,400	16	15	57	27	1.6
19	Before	399	12.0	34.9	4,300	10	9	81	19	1.0
	After	414	12.4	36.1	4,300	13	9	77	17	1.2
20	Before	358	11.7	34.1	6,400	17	12	75	18	0.9
	After	379	12.4	36.2	7,500	19	12	80	20	1.0
21	Before	348	10.5	30.7	3,700	45	33	83	18	0.8
	After	358	10.5	31.2	3,200	32	20	79	15	0.8
22	Before	396	12.8	36.7	8,200	22	9	89	21	1.0
	After	406	13.1	38.4	6,600	25	17	100	22	1.0
23	Before	346	10.6	30.6	6,100	22	10	103	14	1.2
	After	361	10.8	31.8	5,700	23	12	109	17	1.1
24	Before	464	14.0	41.0	5,700	15	21	71	12	1.1
	After	453	13.7	40.0	6,400	20	24	66	21	1.1
25	Before	392	12.6	37.0	7,500	55	44	137	34	1.5
	After	396	12.7	37.3	4,700	32	51	110	39	1.4
26	Before	339	11.5	33.5	6,800	30	24	167	20	1.7
	After	336	11.4	33.7	4,700	47	37		24	2.0
27	Before	425	13.0	37.9	8,000	12	13	126	17	1.3
	After	438	13.2	39.1	8,300	18	23	136	20	1.3
28	Before	357	11.4	33.1	5,500	14	7	59	23	1.5
	After	392	12.5	36.4	7,300	13	9	66	27	1.5
29	Before	415	12.2	34.6	9,600	23	12	94	13	1.3
	After	431	12.2	34.2	5,300	27	5	92	13	1.3
30	Before	486	16.1	47.2	6,000	15	18		16	1.2
	After					23	20		15	1.1

MIC (12.5 µg/ml 以下) より高値をとっていた。

本剤投与中、副作用は自他覚的に認められなかった。

1例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、本剤との関連は不明であった。

以上の成績から DL-8280 は経口抗菌剤としては、尿路感染症に有効かつ安全性の高い有用な薬剤 と思われる。

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
- 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

CLINICAL EFFECTS OF DL-8280 ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KOUICHI KUWANO, SHOICHI UEDA and KOUZO YAMASAKI

Department of Urology, Kumamoto University Medical School

A new synthetic antibacterial agent, DL-8280 was orally administered to 30 patients with complicated urinary tract infection at the dose of 300 mg per day for 5 days. The following results were obtained.

- 1) Overall clinical effects were excellent in 12 cases (40%), moderate in 12 cases (40%) and poor in 6 cases (20%). The effectiveness rate was 80%.
- 2) Bacteriologically, 31 out of 32 strains (97%) were eradicated.
- 3) No side effects were observed except for the temporal elevations of GOT and GPT in a case.