

尿路感染症における DL-8280 の基礎的臨床的検討

川島尚志・後藤俊弘・大井好忠・川原元司・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科

(主任：岡元健一郎教授)

永田進一・八木静男

佐賀県立病院好生館泌尿器科

小島道夫・島田 剛

国立都城病院泌尿器科

陳 英輝

県立大島病院泌尿器科

尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* 各 25 株, 計 250 株について DL-8280, AT-2266, PPA 3 薬剤の MIC を測定した。DL-8280 はこれらの菌種に対してきわめてすぐれた抗菌力を示し, グラム陽性球菌に対しては AT-2266 より 1~2 段階, PPA より数段階強い抗菌力であった。グラム陰性桿菌に対しては *P. aeruginosa* を除いて球菌と同様の成績であった。*P. aeruginosa* に対しては DL-8280 は AT-2266 よりやや劣る結果であった。

健康成人 4 名を空腹群と軽食群にわけて本剤 200 mg を内服させた。空腹群では 30 分後に 1.15 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が得られ, 6 時間後には 0.84 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 軽食群では 2 時間に 1.09 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が得られた。最高尿中濃度は空腹群, 軽食群とも 2~4 時間尿で各 188, 102 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。8 時間までの尿中回収率は空腹群, 軽食群で各 43.2%, 35.9% であった。

急性単純性膀胱炎 7 例, 急性単純性腎盂腎炎 1 例, 慢性複雑性尿路感染症 38 例, 男子副性器感染症 3 例, 計 49 例に本剤を 1 日量 100~600 mg, 3~21 日間投与した。UTI 薬効評価基準により効果判定を行い, 急性単純性膀胱炎 7 例では総合有効率は 100% であり, 慢性複雑性尿路感染症 31 例の総合臨床効果は著効 5 例 (16%), 有効 21 例 (68%), 無効 5 例 (16%) であり, 総合有効率は 84% となった。慢性複雑性尿路感染症における細菌学的効果は 40 株中 32 株 (80.0%) に消失を認めた。急性単純性腎盂腎炎 1 例は主治医判定でやや有効, 男子副性器感染症 3 例は全例有効であった。

急性単純性膀胱炎の 1 例に痒痒感および発疹を, 急性腎盂腎炎の 1 例に嘔気および頭重感を, 慢性複雑性尿路感染症の 1 例に悪心を認め, 慢性複雑性尿路感染症の 1 例に好酸球増多を認めた。

I. 緒 言

ピリドンカルボン酸系薬剤の開発は Nalidixic acid (NA) にはじまり, Piromidic acid¹⁾, Pipemidic acid (PPA)²⁾, Miloxacin (MLX)³⁾, Cinoxacin (CINX)⁴⁾, Norfloxacin (NFLX)⁵⁾ と着実に続けられてきた。その歴史は種々の感染症の主な起炎菌となるグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌を広くカバーすべく抗菌スペクトルの拡大がはかられ, 特に PPA 以降に開発された薬剤は CINX を除けばすべて緑膿菌に対しても抗菌力を有している。一方抗菌力増強の期待も大きく, 最近開発されたもののうち NFLX および AT-2266 は側鎖の改良, 特にフッ素原子の導入によって画期的な抗菌力をもつに至っている。

DL-8280 もピリドンカルボン酸系薬剤の一つとして開発され

たが, 本剤の抗菌力, 健康成人男子における吸排, および尿路感染症に使用した臨床成績について検討を行ったので報告する。

Fig. 1 に NA および本剤の構造式を示した。基本母核の 9 位にフッ素原子が配されている。

Fig. 1 Chemical structures of nalidixic acid and DL-8280

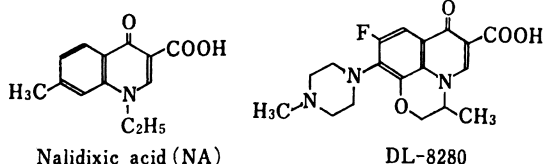
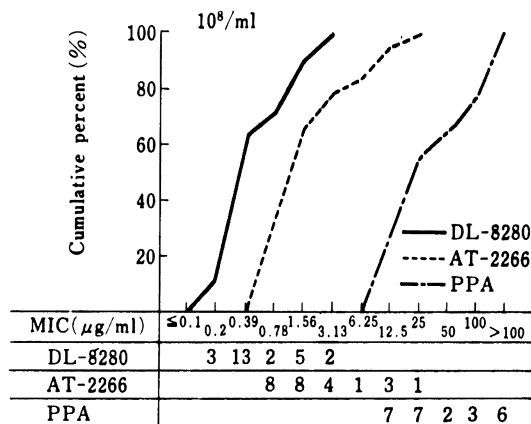


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 25 strains

II. 実験方法および材料

1) 基礎的検討

(1) 抗菌力

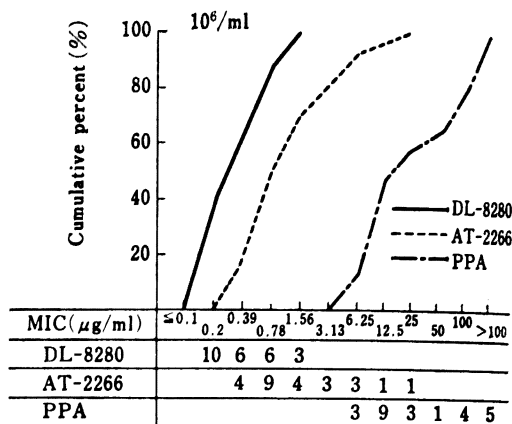
尿路感染症患者から分離した *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* 各 25 株計 250 株について日本化学療法学会標準法により 10^8 /ml, 10^6 /ml 接種で DL-8280, AT-2266, PPA 3 剤の MIC を測定した。Tryptosoy broth (栄研) に一夜培養した菌液を滅菌生理食塩水で 10^8 /ml, 10^6 /ml に希釈して Microplanter (佐久間製作所製) で接種した。Heart infusion agar (栄研, pH 7.0) を用い, 37°C , 18 時間培養後判定を行った。

(2) 吸収, 排泄

健康成人 4 名を空腹群, 軽食群各 2 名に分けて本剤 200 mg を内服させ, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に採血し, 2, 4, 6, 8 時間目に採尿した。血液は採血後直ちに遠沈し上清を分離し, 尿はメスシリンダーで正確に尿量を測定後, -20°C に保存した。血清中濃度測定にはコンセーラ (日水) を, 尿中濃度測定には 1/15 M PBS を希釈液として標準曲線を作成した。検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い, 血清中濃度, 尿中濃度ともに Agar well 法で測定した。

2) 臨床的検討

鹿児島大学泌尿器科および関連病院泌尿器科の外来を受診した患者ならびに入院患者 49 例を対象とした。そのうちわけは急性単純性膀胱炎および急性単純性腎盂腎炎 8 例, 慢性複雑性尿路感染症 38 例および男子副性器感染症 3 例である。本剤の投与方法は急性単純性膀胱炎, 急性単純性腎盂腎炎では 1 日量 150~600 mg を原則として 3 日間, 慢性複雑性尿路感染症では 1 日量 100~600

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 25 strains

mg を原則として 5 日間, 最高 14 日間投与した。男子副性器感染症では 1 日量 200~300 mg を 5~21 日間投与した。急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症ともに UTI 薬効評価基準 (第二版) に合致した各 7 例および 31 例については同評価基準により効果判定を行った。副作用の検討は 49 例全例を対象とした。

III. 研究成績

1) 基礎的検討

(1) 抗菌力

S. epidermidis 25 株に対する感受性百分率および感受性分布は Fig. 2 に示すように 10^8 /ml 接種で本剤の感受性ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$, AT-2266 のそれは $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, PPA のそれは $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にみられ, 本剤は AT-2266 より 1~2 段階すぐれ, PPA より 5~6 段階すぐれた抗菌力を示した。 10^6 /ml 接種では本剤, AT-2266, PPA 3 剤とも 1 段階感受性側へ移行した (Fig. 3)。 *S. faecalis* 25 株では 10^8 /ml 接種で本剤の感受性ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$, AT-2266 のそれは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にみられ, 本剤は AT-2266 より 1~2 段階すぐれた抗菌力を示した (Fig. 4)。 10^6 /ml 接種では両薬剤とも約 1 段階感受性が良好となる成績であった (Fig. 5)。 PPA は 10^8 /ml 接種で全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上, 10^6 /ml 接種でもすべて $50 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 4, Fig. 5)。 *E. coli* 25 株に対しては 10^8 /ml 接種で本剤の感受性ピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ に, AT-2266 は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に, PPA は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, 本剤は AT-2266 より 1 段階, PPA よりおよそ 5 段階すぐれていた (Fig. 6)。 10^6 /ml 接種では 3 薬剤とも 1 段階感受性が良好となる成績であった (Fig. 7)。 *C. freundii* 25 株に対して 10^8 /ml 接種で本剤, AT-2266, PPA は各 $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを有していた (Fig.

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis* 25 strains

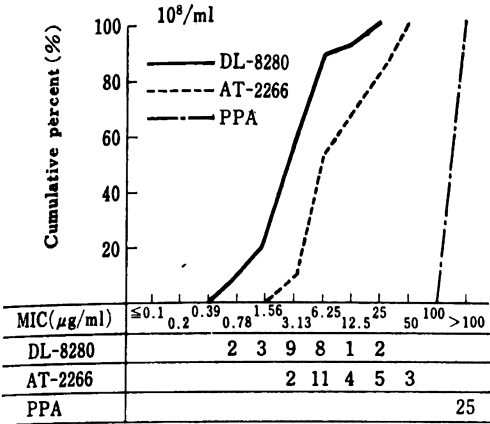


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis* 25 strains

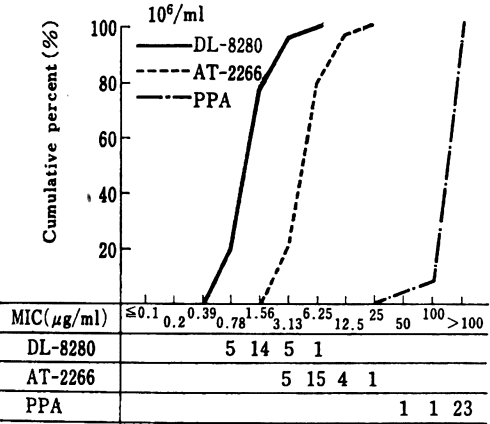


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 25 strains

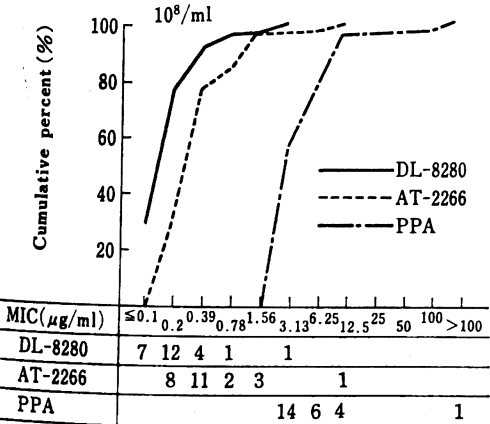


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 25 strains

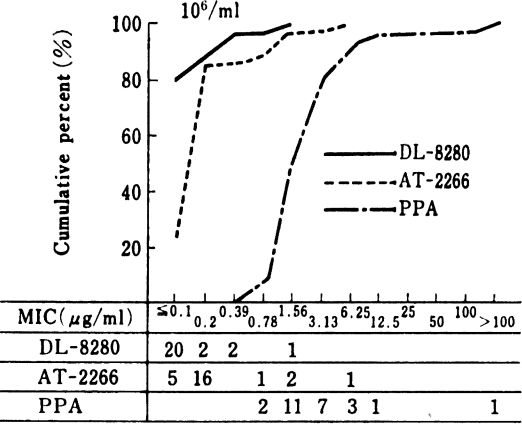


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 25 strains

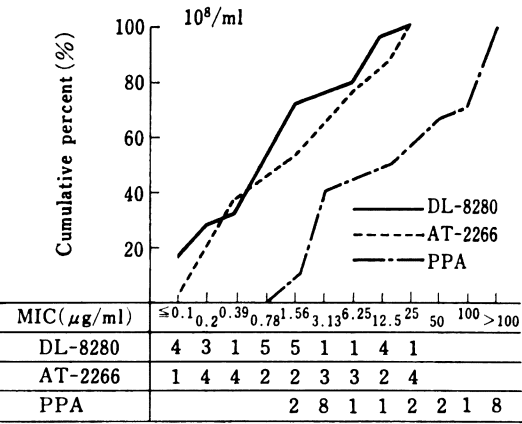


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 25 strains

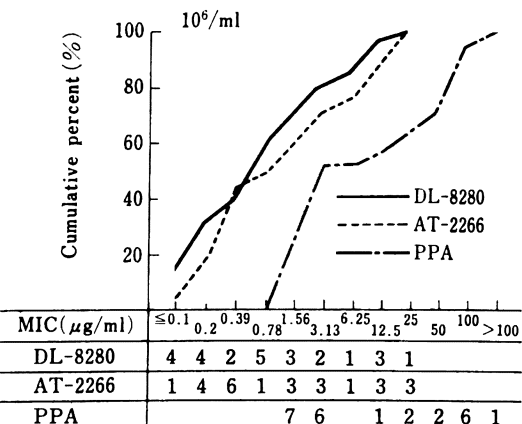


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25 strains

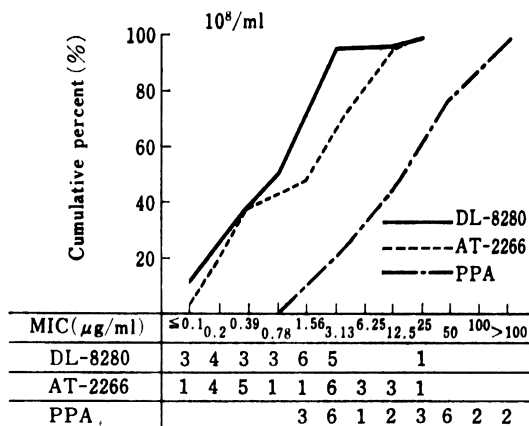


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25 strains

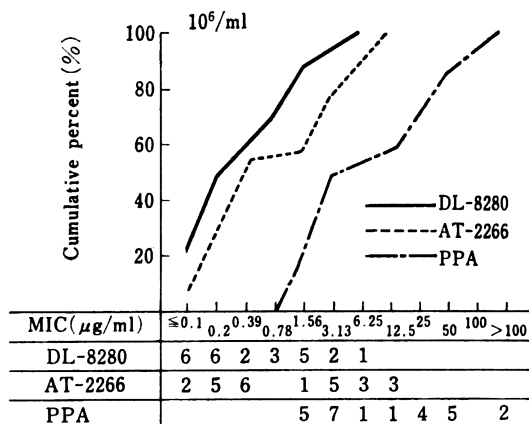


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* 25 strains

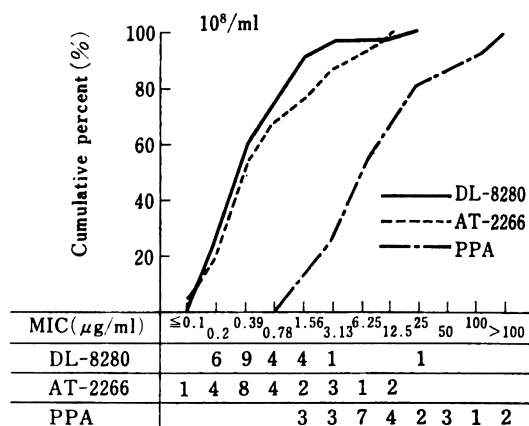


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* 25 strains

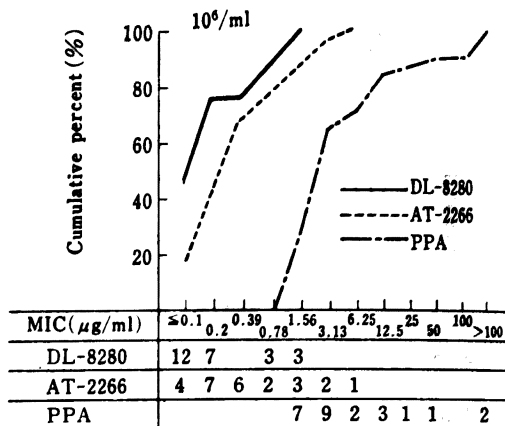


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 25 strains

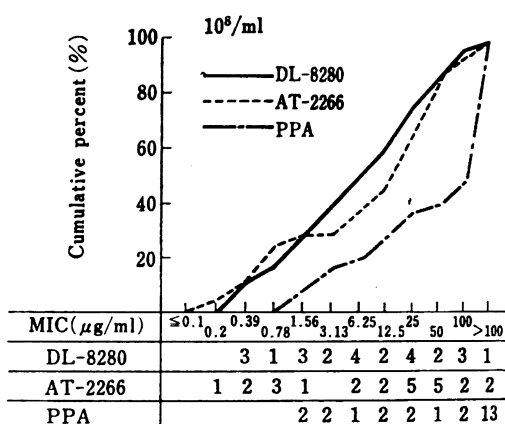


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 25 strains

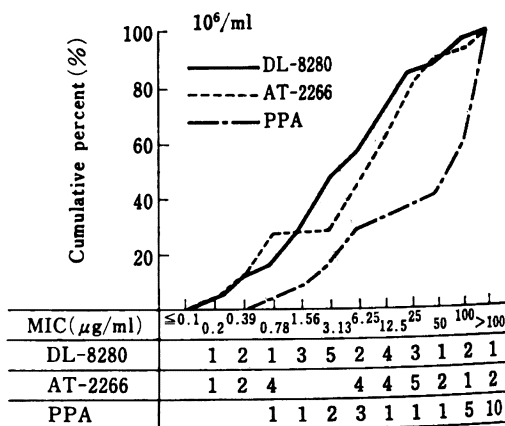


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 25 strains

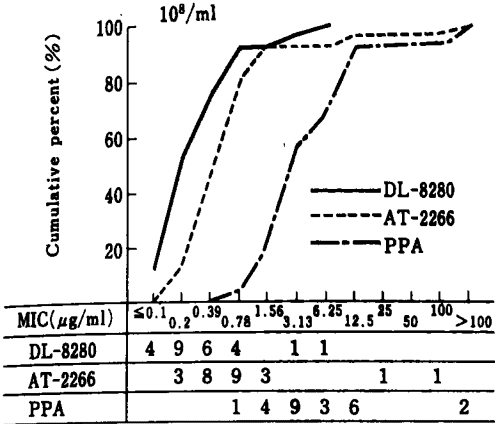


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 25 strains

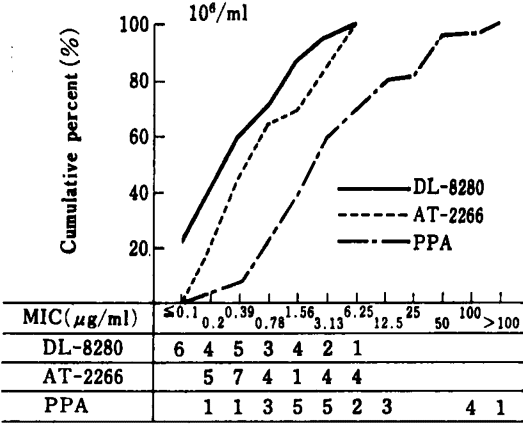


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 25 strains

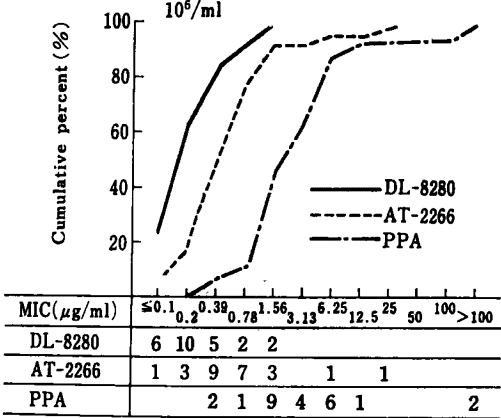


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 25 strains

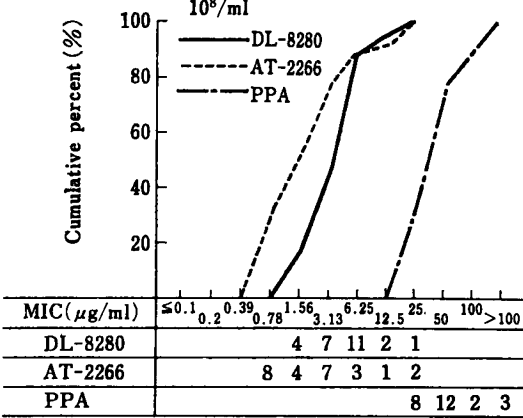


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 25 strains

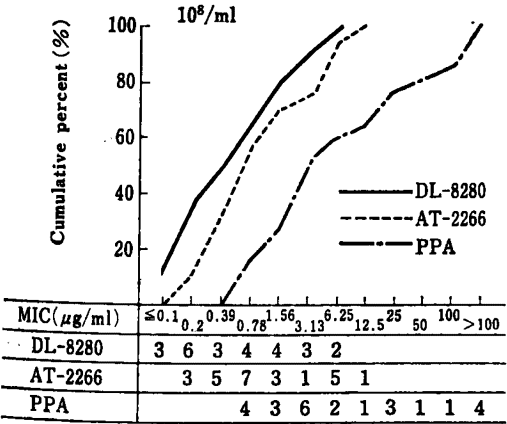


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 25 strains

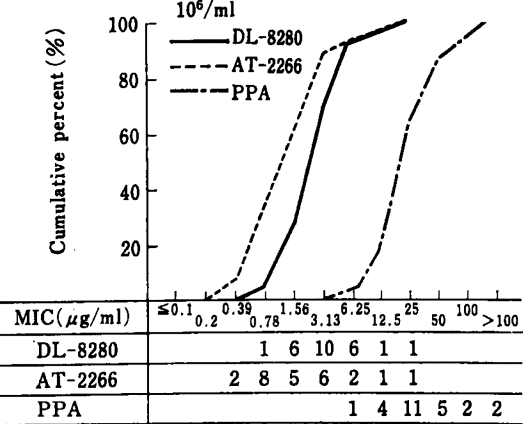


Fig. 22 Serum level of DL-8280 (200 mg p.o.)

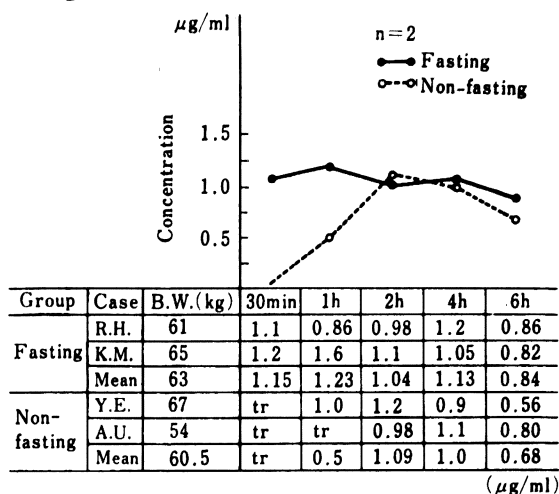
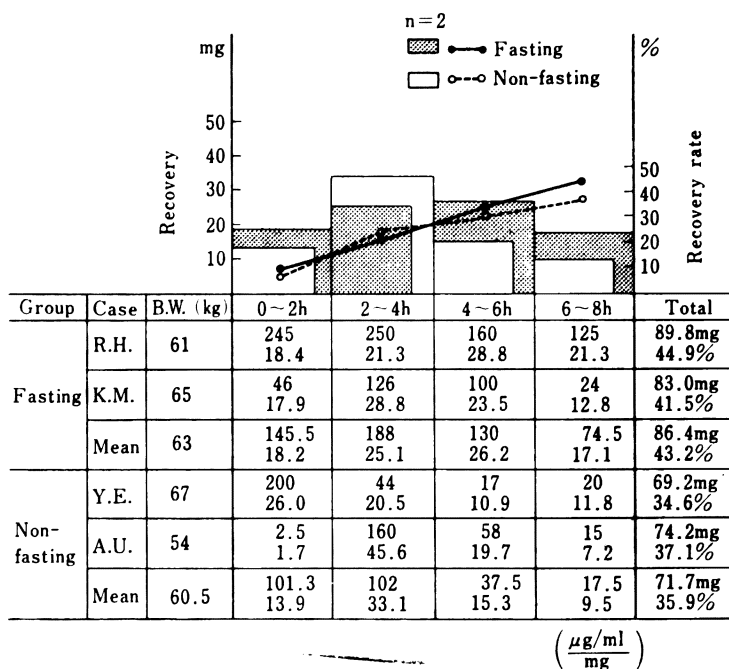


Fig. 23 Urinary excretion of DL-8280 (200 mg p.o.)



8)。 10^6 /ml 接種では 3 薬剤とも若干感受性側へシフトした (Fig. 9)。*K. pneumoniae* 25 株に対して 10^8 /ml 接種で本剤の感受性ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$, AT-2266 は $3.13 \mu\text{g/ml}$, PPA は 3.13 および $50 \mu\text{g/ml}$ にみられ, 本剤は AT-2266 より 1 段階, PPA よりおよそ 4 段階すぐれる抗菌力を示した (Fig. 10)。 10^6 /ml 接種では 3 薬剤ともおよそ 1 段階感受性が良好となった (Fig. 11)。*Enterobacter* 25 株に対して 10^8 /ml 接種で本剤および AT-2266 の感受性ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$, PPA は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で

あり, 本剤は AT-2266 とほぼ同等の抗菌力を示し, PPA より約 3 段階すぐれていた (Fig. 12)。 10^6 /ml 接種では 3 薬剤とも 1~2 段階感受性へ移行した (Fig. 13)。*S. marcescens* 25 株に対して 10^8 /ml 接種で本剤の感受性ピークは 6.25 および $25 \mu\text{g/ml}$, AT-2266 は $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, PPA は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にみられ, 本剤は AT-2266 より約 1 段階, PPA より数段階強い抗菌力を示した (Fig. 14)。 10^6 /ml 接種では 3 薬剤とも約 1 段階感受性が良好となった (Fig. 15)。*P. mirabilis* 25 株に

Table 1 Clinical summary of acute simple UTI treated with DL-8280

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Bacteriuria*		Pyuria*	Symptoms*	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (days)	Species	Count					
1	59	F	A. S. C.	A	100×3	3	<i>E. coli</i>	10 ⁴	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
2	54	F	A. S. C.	A	50×3	3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
3	46	F	A. S. C.	A	50×3	3	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
4	28	F	A. S. C.	A	50×3	3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
5	30	F	A. S. C.	A	50×3	3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
6	48	F	A. S. C.	A	50×3	3	<i>E. coli</i>	10 ⁴	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
7	33	F	A. S. C.	A	50×3	3	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	+	+	Excellent	Excellent	—
							—	—	—	—			
8	55	F	A. S. P.	B	200×3	5	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	10 ³	+	+	—	Fair	Nausea Headache
							—	—	+	+			

* Before treatment
After treatment

対して 10⁶/ml 接種で本剤の感受性ピークは 0.2 μg/ml, AT-2266 は 0.78 μg/ml, PPA は 3.13 μg/ml にみられ, 本剤は AT-2266 より 1 段階, PPA より 3~4 段階すぐれた抗菌力を示した (Fig. 16)。10⁶/ml 接種では 3 薬剤とも約 1 段階感受性側へ移行した (Fig. 17)。*P. vulgaris* 25 株に対して 10⁶/ml 接種で本剤の感受性ピークは 0.2 μg/ml, AT-2266 は 0.78 μg/ml, PPA は 3.13 μg/ml にみられ, 本剤は AT-2266 より 1 段階良好な感受性を示した (Fig. 18)。10⁶/ml 接種ではいずれも 1 段階感受性が良好となった (Fig. 19)。*P. aeruginosa* 25 株に対して 10⁶/ml 接種で本剤の感受性ピークは 6.25 μg/ml, AT-2266 は 0.78 μg/ml, PPA のそれは 50 μg/ml にみられ, 本剤は AT-2266 より 1~2 段階劣る抗菌力を示したが, PPA よりは 4 段階すぐれた成績であった (Fig. 20)。10⁶/ml では 3 薬剤とも 10⁶/ml 接種より約 1 段階良好な感受性を示した (Fig. 21)。

(2) 吸収, 排泄

本剤 200 mg 内服後の血清中濃度は Fig. 22 に示すように空腹群では内服後 30 分目に平均 1.15 μg/ml, 1 時間目に 1.23 μg/ml とピーク値に達し, きわめて緩やかに減少し, 6 時間目には 0.84 μg/ml になった。軽食群では内服後 30 分目には未だ測定不能のレベルであり, 1 時間目に漸く平均 0.5 μg/ml, 2 時間目に 1.09 μg/ml とピーク値に達し, 漸減ののち 6 時間目には 0.68 μg/ml に減衰した。本剤の尿中排泄は空腹群では内服後

4~6 時間に 26.2 mg と最も多く排泄され, 8 時間までの尿中総排泄量は 86.4 mg であり, 尿中回収率は 43.2 % であった。軽食群では内服後 2~4 時間に 33.1 mg と最も多く排泄され, 8 時間までの尿中総排泄量は 71.7 mg, 尿中回収率は 35.9 % であった。最高尿中濃度は空腹群, 軽食群ともに 2~4 時間目に得られ, 各々平均値で 188 μg/ml, 102 μg/ml であった (Fig. 23)。

2) 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 7 例に対する UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は全例著効であり, 総合有効率は 100 % であった。急性単純性腎盂腎炎 1 例は主治医判定でやや有効であった (Table 1)。

慢性複雑性尿路感染症 38 例のうち投与前に菌陰性のために drop-out となった 1 例 (No. 6) および投与日数が 5 日を超える 6 例を除いた 31 例に対する UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は, 著効 5 例 (16%), 有効 25 例 (81%), 無効 5 例 (16%) であり, 総合有効率は 84 % であった (Table 2, Table 3)。病態群別総合有効率は第 1, 3, 4 群各 78%, 83%, 80% であり, 第 2, 6 群はいずれも 100% の有効率であった (Table 4)。細菌学的効果は Table 5 に示すように 40 株中 *E. coli* 4 株, *Enterobacter* 1 株, *K. pneumoniae* 1 株, *S. marcescens* 6 株, *P. vulgaris* 3 株, *P. aeruginosa* 4 株, 他 32 株 (80.0%) が除菌された。本剤投与後に *C. albicans* 2 株, *K. pneumoniae*, *S. faecalis* 各 1 株が出現した (Table

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with DL-8280

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Bacteriuria*		Pyuria*	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (days)	Species	Count				
1	73	M	C. C. C. Prostatic calculi	G-6	100×3	5	<i>S. faecalis</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ²	## + —	Moderate	Moderate	—
2	77	F	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	50×2	14	GNR	10 ⁷	# —	—	Moderate	—
3	64	F	C. C. P. Renal stone	G-3	100×2	14	<i>E. coli</i>	10 ⁵	+ —	—	Moderate	—
4	50	F	C. C. P. Renal stone	G-3	100×3	5	<i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ 10 ³	## +	Poor	Fair	—
5	31	M	C. C. P. Nephrostomy	G-1	100×2	5	NF-GNR NF-GNR	10 ⁶ 10 ⁵	# +	Poor	Poor	—
6	20	M	C. C. C. Urethral stenosis	—	100×2	5	—	—	+ —	Drop-out	Drop-out	—
7	76	M	C. C. C. P. C.	G-4	100×2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ²	## +	Moderate	Moderate	—
8	53	F	C. C. P. Renal stone	G-3	100×2	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	## +	Moderate	Moderate	—
9	36	M	C. C. C. B. T.	G-4	100×2	5	NF-GNR	10 ⁴	# ±	Moderate	Moderate	—
10	69	M	C. C. C. B. P. H.	G-2	100×2	5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	+ —	Excellent	Excellent	—
11	69	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-1	200×3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	## +	Poor	Poor	Nausea
12	69	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	100×4	7	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁶ 10 ³	## +	—	Excellent	—
13	81	M	C. C. C. Cystostomy	G-1	200×3	7	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ³	## —	—	Excellent	—

Table 2 (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Bacteriuria*		Pyuria*	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
					Dose (mg × /day)	Duration (days)	Species	Count				
14	71	M	C. C. C. P. C.	G-4	200 × 3	7	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ³ <10 ³	± —	—	Moderate	—
15	46	M	C. C. P. Renal stone	G-3	200 × 3	7	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁵ <10 ³	± —	—	Fair	—
16	92	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	100 × 3	5	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁷	± —	Excellent	Excellent	—
17	73	M	C. C. C. B. P. H.	G-6	100 × 3	5	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁴	± —	Moderate	Excellent	—
18	88	M	C. C. C. P. C.	G-1	100 × 3	5	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶	± —	Excellent	Excellent	—
19	80	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	100 × 3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁶ 10 ⁵	± —	Moderate	Moderate	Eosinophilia (0-9%)
20	54	F	C. C. C. Bladder stone	G-4	100 × 3	5	<i>P. vulgaris</i> —	10 ⁶	± —	Moderate	Excellent	—
21	70	M	C. C. C. B. T.	G-4	100 × 4	5	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	± —	Moderate	Moderate	—
22	73	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	100 × 4	5	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ³	± —	Poor	Fair	—
23	76	F	C. C. C. B. T.	G-4	100 × 3	5	GNR <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁶	± —	Poor	Poor	—
24	63	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	100 × 3	5	<i>Enterobacter</i> —	10 ⁷	± —	Moderate	Moderate	—
25	51	F	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	200 × 3	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁵	± —	Moderate	Moderate	—
26	78	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	200 × 3	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁷	± —	Moderate	Moderate	—

Table 2 (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Bacteriuria*		Pyuria*	Judgement by UTI criteria	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
					Dose (mg X/day)	Duration (days)	Species	Count				
27	57	M	C. C. P. Renal stone	G-3	100 X 3	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁷	±	Moderate	Excellent	—
28	43	F	C. C. P. U-C stomy	G-1	100 X 4	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁶	+	Moderate	Excellent	—
29	62	M	C. C. C. B. P. H.	G-2	100 X 4	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁶	+	Moderate	Moderate	—
30	72	M	C. C. P. Hydronephrosis	G-3	100 X 3	5	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁶	±	Moderate	Excellent	—
31	59	M	C. C. P. Renal stone	G-6	100 X 3	5	<i>P. mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i> —	10 ⁶ 10 ³	+	Moderate	Moderate	—
32	75	M	C. C. P. B. P. H.	G-1	100 X 2	5	<i>P. vulgaris</i> —	10 ⁷	+	Moderate	Moderate	—
33	69	F	C. C. C. Neurogenic bladder	G-1	200 X 2	5	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	±	Moderate	Moderate	—
34	75	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	200 X 2	5	NF-GNR —	10 ⁶	+	Excellent	Excellent	—
35	65	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	200 X 2	5	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵	+	Moderate	Moderate	—
36	73	M	C. C. P. Renal stone	G-3	200 X 2	5	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁴	+	Moderate	Moderate	—
37	80	M	C. C. C. B. P. H.	G-2	200 X 2	5	<i>S. aureus</i> —	10 ⁴	+	Moderate	Moderate	—
38	47	F	C. C. P. V. U. R.	G-3	100 X 3	4	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁵	+	Excellent	Excellent	Rash Itching

* Before treatment
After treatment

Table 3 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		5	5	13	23 (74%)
Decreased			2		2 (6%)
Replaced		1		2	3 (10%)
Unchanged			1	2	3 (10%)
Effect on pyuria		6 (19%)	8 (26%)	17 (55%)	Patient total 31
	Excellent	5 (16%)		Overall effectiveness rate 26/31 (84%)	
	Moderate	21 (68%)			
	Poor (including Failure)	5 (16%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by type of infection

Group		No. of (Shared patients rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	9 (29%)	2	5	2	78%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10%)	1	2		100%
	3rd group (Upper UTI)	6 (19%)	1	4	1	83%
	4th group (Lower UTI)	10 (32%)	1	7	2	80%
	Sub total	28 (90%)	5	18	5	82%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (10%)		3		100%
	Sub total	3 (10%)		3		100%
Total		31 (100%)	5	21	5	84%

6)。
男子副性器感染症は主治医判定で3例全例が有効であった (Table 7)。
本剤が投与された49例において1例 (慢性複雑性腎盂腎炎例, No. 38) に痒痒感および発疹を, 1例 (急性単純性腎盂腎炎例, No. 8) に嘔気および頭重感を, 1例 (慢性複雑性尿路感染症例, No. 11) に悪心を認めた。したがってアレルギー症状は2.0%, 消化器症状は4.1%ということになる。これら3症例は1日量300~600mg, 4~14日間の投与をしているが, 2例は処置なしで, 1例は処置を行って投与を終了し得た。また1例 (慢性複雑性尿路感染症, No. 19) に好酸球の軽度増多がみられた (Fig. 24)。本症例は80歳の前立腺肥大症例で留置カテーテルが設置されており, 合併症として下肢運動障害があった。本剤の1日投与量は300mgで, 5日間投薬さ

れており, 併用薬はなかった。発疹などの自覚症状は全くみられず, 好酸球増多以外には末梢血, 血液生化学検査値には異常所見はみられなかったが好酸球増多と本剤との関係は“多分あるらしい”と考えられる。
IV. 考 察
教室の家兎実験的腎盂腎炎による治療成績から, 腎盂腎炎の治療において十分な治療効果を得るには投与された薬剤の尿中濃度が起炎菌のMICを大きく上まわる必要があることが確められている。しかし起炎菌の種類により必要な尿中濃度とMICの具体的な比率はかなり異なっており, *E. coli*, *Proteus* では数倍~10数倍であるが, 緑膿菌では数10倍であることが指摘された⁶⁾。
本剤200mg内服時の最高尿中濃度は空腹群, 軽食群で各188μg/ml, 102μg/mlであり, 本剤の尿路感染分離各菌種に対するMICから考えれば緑膿菌の一部を除い

Table 5 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	4	4 (100)	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	7	6 (86)	1
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	7	4 (56)	3
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	0	2
GNR	2	2 (100)	
NF-GNR	3	2 (67)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. faecalis</i>	3	2 (67)	1
Total	40	32 (80)	8

Table 6 Strains appearing after DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>S. faecalis</i>	1
<i>C. albicans</i>	2

Table 7 Clinical summary of genital infection treated with DL-8280

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Bacteriuria*		Pyuria*	Symptoms* (T or P)**	Doctor's evaluation	Side effect and remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (days)	Species	Count				
1	60	M	Epididymitis	D	100×3	5	—	—	+++	+	Moderate	—
							—	—	±	—		
2	36	M	Epididymitis	D	100×3	5	—	—	—	+++	Moderate	—
							—	—	—	+		
3	64	M	Prostatitis	D	100×2	21	—	—	+++	+++	Moderate	—
							—	—	+	+		

* Before treatment

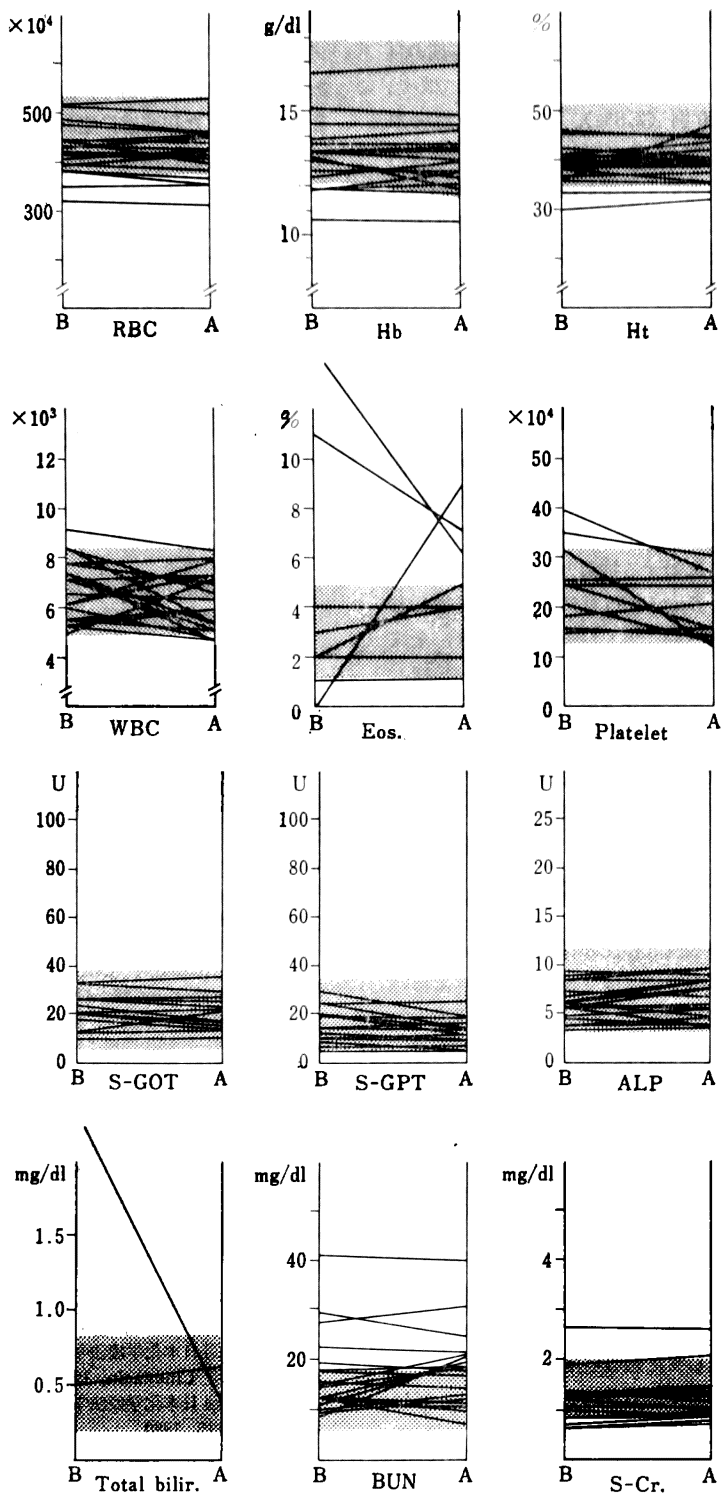
* After treatment

** T : Testicular pain, P : Prostatic oppressive pain

て、その他の菌種による腎盂腎炎の治療に対しては必要十分な条件をそなえていると考えられる。したがって本剤では尿中濃度自体は著しく高いとはいえないが、各菌種に対する MIC がきわめて小さいため尿中濃度が起炎菌の MIC を大きく上まわる関係が成立するといえる。下部尿路感染症でもこのような関係が成立すればその薬剤で十分な治療効果が期待できるものと思われる。

基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の UTI 薬効評価基準による総合有効率は 84% であった。慢性複雑性尿路感染症では多くの場合菌交代の結果、耐性菌が起炎菌となっていることが多いために、これまで臨床に応用されてきた内服剤⁷⁻⁹⁾による慢性複雑性尿路感染症に対する治療成績は必ずしも良好でなく、有効率は低かった。症例数は一定ではないが、Cephalosporin (CEPs) 系あるいは Penicillin (PCs) 系薬剤(または合剤)では、UTI 薬効評価基準で判定されたものの中で Cefadroxil⁷⁾, Cefroxadine (CGP-9000)⁸⁾, Cefaclor⁹⁾, BRL-25000¹⁰⁾ は各 30%, 39.1%, 50%, 47.4% の有効率に過ぎなかった。ピリドンカルボン酸系薬剤では、MLX³⁾, CINX⁴⁾, NFLX⁵⁾ は各 45.5%, 54.5%, 71.4% の有効率であった。またいわゆる第三世代 Cephem 系抗生物質の有効率は 70% 前後¹¹⁾ であった。一方 DL-8280 では 84% の有効率であり、これは前述の内服剤はもとより、いわゆる第三世代 Cephem 系抗生物質の平均的治療成績を上まわる結果であった。特にカテーテル留置群での成績は 9 例中 7 例が有効以上であり、有効率は 78% であったことは評価に値する。内服剤としてこのように優れた薬効をもつことから本剤カテーテル留置症例や、局所条件の悪い難治性尿路感染症症例に対して、特に外来治療患者への投与が最適であろうと思われる。

Fig. 24 Laboratory findings before and after treatment



B : Before treatment, A : After treatment

本剤が投与された49例のうちアレルギー症状は1例(2.0%), 消化器症状は2例(4.1%)に発現した。日本化学療法学会シンポジウムにおける集計成績で本剤の自覚的副作用発現頻度は2,856例中99例(3.5%)であり, このうち消化器症状80例(2.8%), アレルギー症状21例(0.7%), 神経症状16例(0.6%), その他10例(0.4%)となっている¹²⁾。集計の方法が若干異なると思われるが, 他の同系統の薬剤での自覚的副作用の発現頻度は消化器症状がMLXは5.6%³⁾, CINCは2.0%⁴⁾, NFLXは2.9%⁵⁾であり, アレルギー症状の発現は各薬剤で0.2%, 0.7%, 0.3%, 神経症状は各2.7%, 0.1%, 0.9%であった³⁻⁵⁾。これらの成績に比し本剤の副作用発現頻度は有意に高いとは思われない。

内服薬の副作用発現頻度に影響する因子として薬剤の消化器に対する物理的, 化学的作用あるいは腸内細菌叢の変化による作用, また薬剤が血中に吸収されてからおこる副作用が考えられる。本剤の腸内細菌叢に及ぼす影響として *B. fragilis* に対する抗菌力の強さが問題となる。 10^6 /ml 接種で *B. fragilis* 95株に対する感受性分布は1.56 μ g/ml に42株(44.2%)が集中しており, 全株が25 μ g/ml 以下に分布している。このことから下痢, 軟便などの消化器症状がおこりうると予想されるが, 実際には下痢, 軟便は13例(0.5%)しか集計されていない¹²⁾。また血中に吸収されてからおこる副作用のうちアレルギー症状発現は過敏症患者では避けられない。一方神経症状は血中から中枢神経への移行により惹起されと考えられるので, blood brain barrier の透過性, 中枢神経との親和性に依存することになる。したがって中枢神経症状の発現は血中濃度依存性と考えられる。200 mg 内服時の本剤の最高血清中濃度は空腹群, 軽食群において各1.23 μ g/ml, 1.09 μ g/ml であり, きわめて低値であった。このことが本剤の神経症状は16例(0.6%)と比較的少ない発現頻度にとどまることにつながったと思われる¹²⁾。

本剤は血中濃度は低いが尿中排泄は比較的良好で, 尿中濃度は治療に必要十分な量が得られ, 抗菌力がきわめて強いという特徴をもっているため, 尿路感染症の治療には非常に適した薬剤と考えられる。しかも副作用発現は比較的低頻度であるので, 臨床的に有用性が高いと思われる。しかしピリドンカルボン酸系薬剤はPCs系, CEPs系抗生物質に比しまだ感染症治療における歴史が浅く, 将来に向けて大きく渴望される薬剤であると思われる。感染症に対する治療効果はもちろん重要であるが, 一方では副作用の種類や発現の傾向に十二分の注意

を払う必要があると考えられる。

V. ま と め

新しく開発されたピリドンカルボン酸系薬剤の一つであるDL-8280の抗菌力, 健康成人における吸収, 排泄を測定し, また尿路感染症および男子副性器感染症に対する有効性, 副作用について検討した。本剤は広域スペクトルかつきわめて強い抗菌力を有する一方, 副作用の発現頻度も少なく, 尿路感染症治療に対して非常に有用性の高い薬剤の一つとなり得ると思われた。

文 献

- 1) 大井好忠, 角田和之, 坂本日朗, 川島尚志, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する piromidic acid の使用経験ならびに基礎的検討。Chemotherapy 19: 675~681, 1971
- 2) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する pipemidic acid の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 23: 3134~3140, 1975
- 3) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 永田進一, 角田和之, 岡元健一郎, 陳内謙一, 小島道夫: 尿路感染症における AB-206 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26: 229~237, 1978
- 4) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陳内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における cinoxacin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28: 350~367, 1980
- 5) 大井好忠, 他(5施設): 尿路感染症における AM-715 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29: 604~621, 1981
- 6) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19: 931~962, 1973
- 7) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 陳内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における Cefadroxil の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28: 389~399, 1980
- 8) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 長沼弘三郎: 尿路感染症における Cefroxadine (CGP-9000) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28: 454~467, 1980
- 9) 川島尚志, 小島道夫, 後藤俊弘, 大井好忠, 岡元健一郎, 陳内謙一, 前山泰典: 尿路感染症にたいする Cefaclor の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27: 635~644, 1979
- 10) 大井好忠, 他(6施設): 尿路感染に対する BRL-25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 30: 524~537, 1982
- 11) 大井好忠: 尿路感染症 第3世代セフェム系抗生物質を中心として。臨床と研究 59: 3250~3258, 1982
- 12) 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
- 13) 第24回日本化学療法学会 東日本支部総会, 新薬シンポジウム, AB-206, 1977
- 14) 第26回日本化学療法学会 東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Cinoxacin, 1979
- 15) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, YOSHITADA OHI,

MOTOSHI KAWAHARA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director : Prof. KENICHIRO OKAMOTO)

SHINICHI NAGATA and SHIZUO YAGHI

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

MICHIO OBATA and TSUYOSHI SHIMADA

Division of Urology, National Miyakonojo Hospital

CHAN YING FAI

Division of Urology, Oshima Prefectural Hospital

MICs of DL-8280, AT-2266 and pipemidic acid were determined against 250 strains consisting of each 25 strains of *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infections. DL-8280 has shown superior antibacterial activity against cocci as well as GNB one to two folds to AT-2266 and several folds to PPA except *P. aeruginosa*. As for *P. aeruginosa*, antibacterial activity was a little inferior to AT-2266.

Serum level 30 minutes after giving 200 mg of DL-8280 was counted 1.15 $\mu\text{g/ml}$ for fasting group and 1.09 $\mu\text{g/ml}$ for non-fasting group as mean values. Maximum urinary concentration was obtained during 2 to 4 hours, counting as 188 $\mu\text{g/ml}$ and 102 $\mu\text{g/ml}$ for each group. Urinary recovery rate until 8 hours was recorded 43.2% and 35.9%, respectively.

DL-8280 was administered to 49 cases including 7 cases with acute simple cystitis, 1 case with acute simple pyelonephritis, 38 cases with chronic complicated UTI and 3 cases with male genital infections with doses of 100 to 600 mg p.o. daily for 3 to 21 days. Clinical effectiveness rate was counted 100% for acute simple cystitis and 84% for chronic complicated UTI respectively according to the second Japanese UTI criterion. Bacteriological response was obtained in 32 of 40 strains (80.0%) in chronic complicated UTI. Clinical response in 1 case with acute simple pyelonephritis was remarked fair, and in 3 cases with male genital infections it was remarked moderate.

As for adverse effects, nausea in 2 cases, skin rash and itching in 1 case and headache in 1 case were noticed. Eosinophilia was found in 1 case but no other abnormal peripheral blood counts and blood chemistry were pointed out.