

耳鼻咽喉科領域における DL-8280 に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩沢武彦

札幌逓信病院耳鼻咽喉科

DL-8280 は、1980 年第一製薬研究所で新規に開発された合成抗菌性物質である。

DL-8280 の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し強い抗菌力を発揮した。化膿性中耳炎の耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して、DL-8280 の MIC は $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にあり、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。病巣分離の *E. coli* 46 株、*P. mirabilis* 27 株および *K. pneumoniae* 29 株に対して、DL-8280 は $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の低濃度部分に MIC が分布し、いずれの菌株も $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられた。また、*P. aeruginosa* 60 株に対して、DL-8280 は $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、その peak は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあった。

DL-8280 の血中濃度は、薄層カップ法で測定した結果、200 mg 経口投与 30 分後に $1.30 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後には $1.84 \mu\text{g/ml}$ と peak に達し、6 時間後に $0.59 \mu\text{g/ml}$ の血中活性値を示した。DL-8280 の臓器組織内濃度は、200 mg 経口投与 2 時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 (4 例) に $1.48 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $1.56 \mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜 (3 例) に $1.23 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $1.52 \mu\text{g/ml}$) の組織内活性値を示した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 30 例に対する DL-8280 の臨床治療効果は、著効 23 例、有効 23 例、やや有効 3 例および無効 2 例となり、その有効率は著効、有効例を加算すると 25 例 83.3% の好成績が得られ、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。

近年、細菌感染症に対する化学療法剤は、とりわけ、PCs と CEPs、cephamycin 系の cephem 系などの β -lactam 系、および aminoglycoside 系に研究開発の焦点がほとんど絞られてきた傾向があるが、一方、合成抗菌剤の著しい進歩発展も決して見逃すことはできない。

DL-8280 は、1980 年第一製薬研究所で新規に quinoline-carboxylic acid の化学的誘導体として開発された合成抗菌剤であり、好気性のグラム陽性およびグラム陰性菌に広範囲の抗菌スペクトルを示し、嫌気性菌にも抗菌力を有している。

また、DL-8280 は、同系薬剤に比べ、経口投与で腸管から速やかに吸収され、高い血中濃度とともに組織内移行が良好であり、尿中に高濃度に排泄されるという。

DL-8280 の物理化学的性状は、その外観が帯黄色ないし淡黄色の結晶または結晶性の粉末であり、無臭で苦味を有し、吸湿性はない。DL-8280 の化学構造式は Fig. 1 に示したとおり、benzoxazine 骨格を有している。DL-8280 の分子式は $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ で表示され、その分子量は 361.37 と算出されている。

DL-8280 の安全性に関しては、動物実験で急性、亜急性および慢性毒性実験により、その毒性は軽微であり、催胎仔奇形作用もないと報告されている。

著者は、今回新合成抗菌剤 DL-8280 について、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度測定などの基礎的検討を行うとともに、耳鼻咽喉科領域の感染症に対して臨床応用し

た結果、良好な成績が得られたので、その概要を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 試験管内抗菌力

1) 実験方法

DL-8280 の試験管内抗菌力の測定方法は日本化学療法学会標準法にしたがい、寒天平板希釈法で被検菌株の最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。抗菌力試験培地は Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は Trypto-soy broth (栄研) で 37°C 18 時間増菌培養を行い、接種菌は 10^6 cells/ml の 1 白金耳量を前述の培地に画線塗抹して、 37°C 、24 時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC を測定した。

DL-8280 の抗菌力試験に際して使用した被検菌株は、各研究機関から分与された標準菌 26 株、化膿性中耳炎

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of DL-8280 with that of other drugs—gram positive bacteria—

Test organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	DL-8280	NFLX	PPA
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.2	0.39	25
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.2	0.39	25
<i>S. aureus</i> SMITH	0.2	0.39	25
<i>S. aureus</i> NEUMAN	0.39	0.78	50
<i>S. pyogenes</i> Type 11	1.56	1.56	100
<i>S. pyogenes</i> COOK	1.56	1.56	100
<i>S. pyogenes</i> S-23	1.56	1.56	200
<i>S. pyogenes</i> DICK	1.56	1.56	200
<i>S. pyogenes</i> S-8	1.56	1.56	100
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.78	1.56	100
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.2	0.39	6.25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.2	12.5

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of DL-8280 with that of other drugs—gram negative bacteria—

Test organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	DL-8280	NFLX	PPA
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<0.1	0.1	1.56
<i>E. coli</i> IAM 1253	<0.1	0.1	1.56
<i>E. coli</i> 80750	<0.1	0.1	3.13
<i>P. mirabilis</i> PR-4	0.2	0.1	6.25
<i>P. vulgaris</i> OX-19	<0.1	0.1	6.25
<i>P. vulgaris</i> IAM 1025	0.1	0.2	6.25
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	<0.1	0.1	3.13
<i>K. pneumoniae</i> ST-101	0.1	0.1	6.25
<i>P. aeruginosa</i> X-239	1.56	3.13	25
<i>P. aeruginosa</i> DENKEN	1.56	3.13	25
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i> IAM 10027	0.78	1.56	12.5
<i>S. typhi</i> T-287	0.1	0.1	3.13
<i>S. flexneri</i> 2a	0.1	0.1	3.13

の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株と病巣分離の *E. coli* 46 株, *P. mirabilis* 27 株, *K. pneumoniae* 29 株および *P. aeruginosa* 60 株であり, これらの菌株について DL-8280 と他比較抗菌性物質の抗菌力を調べた。

2) 実験成績

各標準菌株に対する DL-8280 の抗菌力試験の成績は, Table 1 に示したとおり, グラム陽性球菌の *S. aureus* では 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の極めて低い MIC を示し, *S.*

pyogenes, *S. pneumoniae* は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度で発育阻止が可能であった。DL-8280 は, *S. aureus* に対して, 比較した同系の NFLX, PPA などより抗菌力が優れていた。グラム陰性菌に対する抗菌スペクトルは, Table 2 に示したとおり, DL-8280 は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* などに ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の極めて低濃度で菌の発育を阻止し得た。また, *P. aeruginosa* には 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 比較薬剤の PPA より数段階抗菌力が優

Table 3 Comparison of antibacterial activity of DL-8280 with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
DL-8280	19	34	25	2						
NFLX	2	16	29	22	10	1				
PPA							4	6	12	58
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
OTC	4	5	6	6	9	1	1			48
CP					3	8	27	8	9	25
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4

Table 4 Comparison of antibacterial activity of DL-8280 with that of other antibiotics against *E. coli*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
DL-8280	46	32	9	5							
NFLX	46	33	10	3							
PPA	46			2	21	19	3	1			
CEX	14				1			6	6	1	
ABPC	46				8	2	8	9	5		
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	
ACPC	14									2	
SBPC	26					3	5	5	6	4	
AKM	7			1	4		1			1	
RSM	36						11	13	8	4	
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7	2	
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	

り、NFLX とほぼ同程度の感受性を有していた。すなわち、DL-8280 は broad spectrum であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定された coagulase 陽

性ブドウ球菌 80 株に対する DL-8280 の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の低濃度部分に感受性分布がみられ、とくに $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$

Table 5 Comparison of antibacterial activity of DL-8280 with that of other antibiotics against *P. mirabilis*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
DL-8280	27	21	4	2							
NFLX	27	17	5	3	2						
PPA	27				2	20	4	1			
CEX	18						2	3	6	2	5
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEZ	27					8	15	3		1	
CER	24					2	4	7	9	2	

Table 6 Comparison of antibacterial activity of DL-8280 with that of other antibiotics against *K. pneumoniae*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
DL-8280	29	20	5	2	1						
NFLX	29	18	5	4	2						
PPA	29				3	21	3	2			
CEX	8			1		2	1	4			
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CER	15					4	8			1	2

に MIC が集中し、その MIC の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に認められた。DL-8280 の MIC は、該菌に対して NFLX より 1 段階程度優れ、PPA よりはるかに抗菌力が優っていた。

病巣分離の *E. coli* 46 株に対する DL-8280 の抗菌力は、Table 4 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の低

濃度部分に感受性分布がみられ、その MIC の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められた。DL-8280 は、該菌に対しては NFLX とほとんど同程度の MIC であり、PPA より数段階抗菌力が優れていた。

病巣分離の *P. mirabilis* 27 株に対する DL-8280 の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$

Table 7 Comparison of antibacterial activity of DL-8280 with that of other antibiotics against *P. aeruginosa*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
DL-8280	60		2	28	18	9	3				
NFLX	60		6	14	26	10	4				
PPA	60						2	10	32	12	4
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PL-B	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2

Table 8 Serum concentration of DL-8280 in normal adults (200 mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2 hrs	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs
1	I.R.	38	F	56	1.20	1.84	1.36	1.08	0.62
2	T.M.	32	M	60	1.44	1.92	1.48	1.12	0.74
3	K.I.	26	F	48	1.18	1.76	1.28	0.88	0.42
Average					1.30	1.84	1.37	1.03	0.59

の低濃度部分に感受性がみられ、その MIC の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められた。DL-8280 は、NFLX とおおむね同程度の抗菌力を有しており、PPA より数段階程度抗菌力が優っていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 29 株に対する DL-8280 の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、その MIC の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められた。DL-8280 は、NFLX と同程度の抗菌力であり、PPA より数段階抗菌力が優れていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する DL-8280 の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性分布がみられ、とくに $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、その MIC の peak は $0.78 \mu\text{g/ml}$ に認められた。DL-8280 は、該菌に対して同系の NFLX より 1 段階、PPA よりはるかに抗菌力が優れ、DKB、TOB などの aminoglycoside 系と同程度の抗菌力

を有していた。

II. 血中濃度

1) 実験方法

健康成人の volunteer (肝、腎機能正常) 3 例に DL-8280 200 mg を経口投与し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間後に肘静脈から経時的に採血を行い、その分離血清について *E. coli* Kp 株を標準菌株とする薄層カップ法で DL-8280 の血中における抗菌活性値を測定した。測定培地は、Mueller-Hinton medium を使用した。標準曲線は、本剤標準品を 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) で希釈し、 $100 \mu\text{g/ml}$ を最高濃度として、以後 2 倍遞減希釈を行い、各濃度の阻止帯の長径から DL-8280 の活性値を算定して標準曲線を作成した。

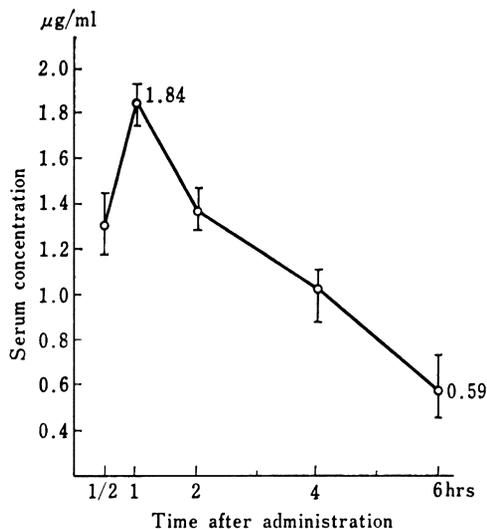
2) 実験成績

DL-8280 経口投与後の血中濃度は Table 8, Fig. 2 に示したとおり、投与 30 分後に 3 例平均値が $1.30 \mu\text{g/ml}$

Table 9 Comparison of concentration of DL-8280 in serum with that in tissues
(2 hours after a single oral administration of DL-8280 200 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	S.T.	19	M	58	Palatine tonsilla (L)	1.62	1.52
2	S.T.	19	M	58	Palatine tonsilla (R)	1.62	1.58
3	M.I.	30	F	52	Palatine tonsilla (L)	1.50	1.36
4	M.I.	30	F	52	Palatine tonsilla (R)	1.50	1.44
Average						1.56	1.48
1	K.S.	32	F	48	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	1.54	1.30
2	K.S.	32	F	48	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	1.54	1.28
3	M.K.	28	F	46	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	1.48	1.12
Average						1.52	1.23

Fig. 2 Serum concentration of DL-8280 in normal adults (200 mg, p.o.)—average of 3 cases



の血中活性値を示し、1時間後に1.84 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度のpeakに達した。DL-8280投与2時間後の血中濃度は、1.37 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、さらに4時間後に1.03 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、本剤投与6時間後には0.59 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定し得た。

III. 臓器組織内濃度

1) 実験方法

DL-8280の臓器組織内濃度測定は、本剤200mg経口投与2時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃4例およ

Table 10 Diagnosis of patients treated with DL-8280

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media		1	1
Chronic purulent otitis media	4	1	5
Furuncle of ear or nose	3	1	4
Acute paranasal sinusitis		1	1
Acute lacunar tonsillitis	14	4	18
Acute parotitis		1	1
Total	21	9	30

び上顎洞粘膜3例について組織内活性値を測定した。すなわち、各摘出組織1gを破碎乳化させ、これを0.1M phosphate buffer (pH 7.0)で5倍希釈し、18時間氷庫保存により浸漬後、その遠沈上清液を血中濃度測定の場合に準じ、*E. coli* Kp株を標準菌株とする薄層カップ法によりDL-8280の組織内活性値を測定した。

2) 実験成績

DL-8280 200mg経口投与後の臓器組織内濃度は、Table 9に示したとおり、ヒト口蓋扁桃4例のDL-8280の組織内活性値は平均1.48 $\mu\text{g/g}$ であり、その際の血中濃度は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、ヒト上顎洞粘膜3例の平均値は、1.23 $\mu\text{g/g}$ の組織内活性値を示したが、

Table 11 Therapeutic results of DL-8280 (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
1	Y.S.	42	F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	0.2	600	4	2.4	2	4	—	卅
2	C.A.	53	M	Chronic purulent otitis media	<i>P. maltophilia</i>	3.13	600	6	3.4	4	6	—	卅
3	S.S.	53	M	Chronic purulent otitis media	<i>S. epidermidis</i> <i>A. xylosoxidans</i>	0.78	600	14	8.4	?	?	—	—
4	J.K.	35	M	Chronic purulent otitis media	<i>S. aureus</i> <i>P. maltophilia</i>	0.78	600	14	8.4	?	?	—	—
5	S.K.	36	F	Chronic purulent otitis media	<i>S. epidermidis</i>	1.56	600	8	4.8	4	8	—	+
6	Y.H.	37	M	Chronic purulent otitis media	<i>Acinetobacter</i>	0.2	600	7	4.2	4	7	—	卅
7	H.K.	47	F	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	0.39	600	4	2.4	3	4	—	卅
8	K.A.	55	M	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	0.39	600	8	4.8	5	8	—	+
9	S.K.	38	M	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	0.39	600	4	2.4	3	4	—	卅
10	M.H.	54	M	Furuncle of nose	No culture		600	4	2.4	2	4	—	卅
11	M.W.	29	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	1.56	600	12	7.2	5	12	—	+
12	M.Y.	32	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	1.56	600	4	2.4	2	4	—	卅
13	T.I.	46	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.78	600	4	2.4	2	4	—	卅
14	Y.S.	19	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	1.56	600	4	2.4	2	4	—	卅
15	M.I.	56	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	3.13	600	4	2.4	2	4	—	卅

その時点における血中濃度は 1.52 $\mu\text{g/ml}$ であった。

IV. 臨床治療成績

1) 使用対象

新合成抗菌性物質 DL-8280 を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症, すなわち, Table 10 に示したとおり, 札幌通信病院耳鼻咽喉科外来を昭和57年2月より昭和57年7月まで受診した急性化膿性中耳炎1例, 慢性化膿性中耳炎5例, 耳・鼻竇4例, 急性副鼻腔炎1例, 急性陰窩性扁桃炎18例および急性耳下腺炎1例, 総計30例(男21例, 女9例)を使用対象として経口投与した。

2) 使用方法

DL-8280 の使用法は, 原則として成人に対して1日600mg を分3経口投与とし, その臨床治療効果を検

討した。なお, 本治療用製剤は, DL-8280 100mg 含有錠を使用した。DL-8280 の単剤の臨床効果を検討する関係上, 本剤投与対象症例に対しては他の化学療法剤の併用はいつさい行わなかった。また, 使用症例の感染病巣の膿または分泌物中から病原菌を分離同定し, そのMICを測定して臨床治療効果を検討する資料とした。

3) 治療効果の判定基準

DL-8280 経口投与による治療効果の判定基準は, 便宜的に著効, 有効, やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち, DL-8280 の経口投与5日以内に全身状態が回復し, 感染病巣局所の菌培養陰性化, 自覚症状は軽快し, 局所の発赤, 浮腫, 腫脹, 疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを Excellent 著効(卅), 同様状態が7日以内に消失治癒したものを Good 有効(卅),

Table 12 Therapeutic results of DL-8280 (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
16	H.N.	28	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	0.78	600	4	2.4	2	4	-	##
17	K.S.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>		600	5	3.0	2	5	-	##
18	S.F.	47	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.39 1.56	600	4	2.4	2	4	-	##
19	W.T.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.39 1.56	600	4	2.4	2	4	-	##
20	H.K.	35	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	0.78 0.39	600	4	2.4	2	4	-	##
21	T.M.	37	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	1.56 <0.2	600	4	2.4	2	4	-	##
22	M.H.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	0.39	600	4	2.4	2	4	-	##
23	M.I.	19	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>		600	4	2.4	2	4	-	##
24	K.S.	35	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>		600	4	2.4	2	4	-	##
25	K.N.	37	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	0.78	600	4	2.4	2	4	-	##
26	T.K.	20	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	<0.2	600	4	2.4	2	4	-	##
27	I.T.	27	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	<0.2	600	4	2.4	2	4	-	##
28	T.F.	27	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.2 0.78	600	4	2.4	2	4	-	##
29	M.K.	61	F	Acute lacunar tonsillitis	No culture		600	5	3.0	2	5	-	##
30	F.S.	24	F	Acute parotitis	No culture		600	4	2.4	2	4	-	##

DL-8280 経口投与7日以上治癒に日数を要したものを Fair ややや有効 (+), 治療開始後に症状の改善治癒の傾向のまったく認められなかったものを Poor 無効 (-) と判定した。

4) 臨床治療成績

前記の使用条件にしたがい DL-8280 を経口投与し、臨床治療効果を検討した結果、Table 11, Table 12 に示したとおり成績が得られた。以下各対象疾患別に詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎

本疾患1例に対して DL-8280 を1日 600mg 分3投与を行った結果、Table 11 に示したとおり、投与2日で耳痛、耳漏、耳閉塞感および鼓膜膨隆が軽快、消失し、菌培養が陰性化、投与5日で耳閉塞感、難聴、鼓膜の発

赤、穿孔などが消退し治癒した。本症例の耳漏中から *S. aureus* (MIC: 0.2 $\mu\text{g/ml}$) 1株が分離同定された。

本症に対する DL-8280 の治療効果は、臨床的に著効となった。

ii) 慢性化膿性中耳炎

本疾患5例に対して DL-8280 を1日 600mg 分3投与を行った結果、Table 11 に示したとおり、有効症例で投与平均3日で耳漏が消失し、菌培養陰性となり、投与平均7日で外耳道および鼓室内は乾燥し、耳鳴、耳閉塞感および難聴が回復して耳内が改善した。耳漏から *P. maltophilia* (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$) 1株, *Acinetobacter* (MIC: 0.2 $\mu\text{g/ml}$) 1株, *S. epidermidis* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) 1株, *S. aureus* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) と *P. maltophilia*, *S. epidermidis* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) と *A.*

Table 13 Efficacy of DL-8280 classified by clinical diagnosis

Efficacy	Diagnosis				Total
	Excellent (卅)	Good (卍)	Fair (+)	Poor (-)	
Acute purulent otitis media	1				1
Chronic purulent otitis media		2	1	2	5
Furuncle of ear or nose	3		1		4
Acute paranasal sinusitis			1		1
Acute lacunar tonsillitis	18				18
Acute parotitis	1				1
Total	23	2	3	2	30
	25 (83.3%)				

xylosoxidans との複数菌感染が各 1 例見出された。

本症に対する DL-8280 の治療効果は、有効 2 例、やや有効 1 例および無効 2 例の結果が得られた。

iii) 耳・鼻瘻

本疾患 4 例に対して DL-8280 を 1 日 600 mg 分 3 投与を行った結果、Table 11 に示したとおり、投与平均 3 日で疼痛軽快、分泌物消失し、菌培養が陰性化した。投与平均 5 日後には、外耳道および鼻入口部の発赤、腫脹が消退し治癒した。分泌物から *S. aureus* (MIC: 0.39 μ g/ml) 3 株を分離同定したが、培養し得なかったものは 1 例であった。

本症に対する DL-8280 の治療効果は、著効 3 例およびやや有効 1 例の成績であった。

iv) 急性副鼻腔炎

本疾患 1 例に対して DL-8280 を 1 日 600 mg 分 3 投与を行った結果、Table 11 に示したとおり、投与 5 日で頭痛、頬部疼痛は軽快し、膿性鼻漏、鼻閉塞感などが軽減し、中鼻道からの排膿は停止した。投与 12 日後には、固有鼻腔内は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫および腫脹は消退し、X線所見で副鼻腔の陰影は消失し改善した。中鼻道の膿汁から *S. aureus* (MIC: 1.56 μ g/ml) を分離同定した。

本症に対する DL-8280 の治療効果は、臨床的にやや有効であった。

v) 急性陰窩性扁桃炎

本疾患 18 例に対して DL-8280 を 1 日 600 mg 分 3 投与を行った結果、Table 11, Table 12 に示したとおり、投与平均 2 日で解熱、咽頭痛、嚥下痛および扁桃膿栓子などは軽快消失した。投与平均 4 日で口蓋扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは消退し治癒した。扁桃の膿栓子から単

独感染が *S. pyogenes* (MIC: 0.78~3.13 μ g/ml) 6 株、*H. influenzae* (MIC: <0.2~0.78 μ g/ml) 6 株、複数菌感染は *S. aureus* (MIC: 0.2, 0.39 μ g/ml) と *S. pyogenes* (MIC: 0.78, 1.56 μ g/ml) 3 例、*S. pyogenes* (MIC: 0.78 μ g/ml) と *H. influenzae* (MIC: 0.39 μ g/ml)、*S. pyogenes* (MIC: 1.56 μ g/ml) と *K. pneumoniae* (MIC: 0.2 μ g/ml) の各 1 例が見出された。なお、菌を培養し得なかったものは 1 例であった。

本症に対する DL-8280 の治療効果は、臨床的に 18 例すべて著効となった。

vi) 急性耳下腺炎

本疾患 1 例に対して DL-8280 を 1 日 600 mg 分 3 投与を行った結果、Table 12 に示したとおり、投与 2 日で解熱、耳介下部の疼痛は軽快し、投与 4 日で耳介下部の腫脹、圧痛は軽快し治癒した。本疾患からは菌は培養し得なかった。

本症に対する DL-8280 の治療効果は、臨床的に著効となった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症 30 例に対して DL-8280 の経口投与を行い臨床治療効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 13 に示したとおりで、著効 23 例、有効 2 例、やや有効 3 例および無効 2 例となった。DL-8280 の有効率は、著効、有効例を合算すると 25 例 83.3% の成績が得られた。また、DL-8280 の分離菌別治療効果は、Table 14 に示したとおりで、各疾患の感染病巣から *S. aureus*、*S. pyogenes*、および *H. influenzae* などの分離症例に有効例が認められた。

DL-8280 の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、Fig. 3 に示したとおり、両者間におおむね相関関係がみ

Table 14 Clinical response of DL-8280 classified by species of bacterial isolates

Efficacy \ Bacterial isolates	Excellent (卅)	Good (卄)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>S. aureus</i>	3		2		5
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	3				3
<i>S. aureus</i> <i>P. maltophilia</i>				1	1
<i>S. epidermidis</i>			1		1
<i>S. epidermidis</i> <i>A. xylosoxidans</i>				1	1
<i>S. pyogenes</i>	6				6
<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	1				1
<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	1				1
<i>H. influenzae</i>	6				6
<i>P. maltophilia</i>		1			1
<i>Acinetobacter</i>		1			1
No culture	3				3
Total	23	2	3	2	30

Fig. 3 Interrelation between MIC and clinical response of DL-8280

Efficacy \ MIC	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Excellent (卅)	○△× ○ ×	○× ○× ○ ○	●× ● ● ●	●●⊗ ● ● ●	●					
Good (卄)	◎				▲					
Fair (+)		○		○⊗						
Poor (-)			○⊗							

○ *S. aureus* 9 strains ⊗ *S. epidermidis* 2 strains ● *S. pyogenes* 10 strains × *H. influenzae* 5 strains
 △ *K. pneumoniae* 1 strain ▲ *P. maltophilia* 1 strain ◎ *Acinetobacter* 1 strain

られ合致していた。

5) 副作用

耳鼻咽喉科領域の急性および慢性感染症 30 例に対し

て DL-8280 を 1 日 600 mg 分 3 で 4~12 日間にわたり経口投与を行ったが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。

V. 考 案

耳鼻咽喉科領域における感染病巣の分離細菌は、主として *S. aureus*, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌と *K. pneumoniae*, *Proteus sp.*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が多く見出され、いずれも薬剤耐性の高い病原菌が分離されている。

細菌感染症に対する化学療法剤は、抗菌スペクトルが広く、強い抗菌力を発揮し、しかも吸収排泄が優れており、毒性の軽微な薬剤が望ましいとされている。

最近の合成抗菌性物質は、NA が発見されて以後、その類縁化合物の PA や PPA, MLX および NFLX などが相ついで開発され、従来の同系薬剤より経口投与でグラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌作用が期待でき、腸管からの吸収も速く、組織移行性の良好な薬剤が登場して注目を浴びてきた。

新合成抗菌性物質 DL-8280 の試験管内抗菌力は、自験例で各標準株の *S. aureus* に 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の低い濃度で菌の発育阻止が可能であり、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などは 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の比較的低濃度に MIC の分布がみられ、従来の同系薬剤よりグラム陽性球菌に対してかなり強い抗菌力が期待できるようである。さらに、*E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌には、 $<0.1\sim 0.2\ \mu\text{g/ml}$ と極めて MIC が低く、*P. aeruginosa* は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ といずれも同系薬剤より抗菌力が優れ broad spectrum といえる。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定された coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株には $\leq 0.2\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$ の低濃度部分に DL-8280 の MIC が分布しており、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、DL-8280 は同系薬剤に比べ、該菌に対してかなり強い抗菌力が望めるようである。病巣分離の *E. coli* (46 株), *P. mirabilis* (27 株) および *K. pneumoniae* (29 株) に対して、DL-8280 は $\leq 0.2\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$ の低い範囲内に MIC が分布し、いずれの菌株も $\leq 0.2\ \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、これらグラム陰性桿菌に対する強い抗菌力は極めて注目に値する。また、*P. aeruginosa* 60 株に対して DL-8280 は、0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布し、該菌に対しても経口剤として他の抗緑膿菌抗生物質と同様に良好な抗菌力を有しているのも大きな特徴の一つとしてあげられよう。

DL-8280 の血中濃度に関しては、薄層カップ法で測定した結果、健康成人で 200 mg 経口投与 30 分後に 1.30 $\mu\text{g/ml}$ となり、1 時間後には 1.84 $\mu\text{g/ml}$ と最高値に達しており、投与 6 時間後に 0.59 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を示し、従来の同系薬剤より吸収性が優れており、比

較的高い血中濃度が得られるようである^{2,3)}。DL-8280 の臓器組織内濃度については、動物実験で腎が最も高く、ついで肝、肺、脾、心の順で組織内移行がみられるという¹⁾。DL-8280 は、自験例で本剤 200 mg 経口投与 2 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃 (4 例) に 1.48 $\mu\text{g/g}$ (血中濃度 1.56 $\mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜 (3 例) に 1.23 $\mu\text{g/g}$ (血中濃度 1.52 $\mu\text{g/ml}$) の組織内活性値が測定され、本剤は同系薬剤より血中濃度も高く、しかも臓器組織内への移行が良好のように思われる^{2,3)}。

DL-8280 の臨床治療成績は、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症 30 例に対して、本剤を 1 日 600 mg 分 3 で 4~12 日間にわたり経口投与を行った結果、著効 23 例、有効 2 例、やや有効 3 例および無効 2 例の好成績が得られた。DL-8280 の有効率は、著効、有効例を合算すると 25 例 83.3% の良好な治療成績が得られ、本剤は当科領域の感染症治療に有用性の高い抗菌性物質として高く評価されよう。

感染病巣の分離菌は、主として *S. aureus*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌や *H. influenzae*, *Proteus sp.*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌などであり、これらを病原菌とする感染症に対して本剤の高い抗菌治療効果が望めるようである。なお、DL-8280 の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値とは、両者おおむね相関関係が認められ合致しており、本剤の臨床効果の裏付けとなし得た。

DL-8280 の安全性に関しては、とくに今回の治験対象 30 例のうちでは臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、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で 2,856 例の臨床使用例のうち 99 例 3.5% の低率の副作用の発生が報告されている。DL-8280 の副作用の内訳は、消化器症状が最も多く、ついでアレルギー症状、神経症状およびその他の症状となっている¹⁾ので慎重な投与態度が望ましい。

新合成抗菌性物質 DL-8280 は、その基礎的ならびに臨床的検討成績から耳鼻咽喉科領域における感染症に対して、極めて高い抗菌治療効果が十分期待し得る有用な治療薬剤と考える。

なお、本稿の要旨は、第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会 (名古屋) で発表した。

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) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における pipemedic acid に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 23: 2946~2960, 1975
- 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における AM-715 に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 29: 715~729, 1981

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

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations on DL-8280, a new quinolinecarboxylic acid derivative, were performed with the results which leads following conclusions :

1) *In vitro* antibacterial activity : The minimum inhibitory concentration (MIC) of DL-8280 was tested by an agar plate dilution method. DL-8280 showed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacterial species. DL-8280 had the same antibacterial spectrum as that of other quinolinecarboxylic acid. The susceptibility of *S. aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range from 0.2 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ of DL-8280, showing its peak at 0.39 $\mu\text{g/ml}$. Growth of *E. coli*, *P. mirabilis* and *K. pneumoniae* were inhibited by 0.2 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ of DL-8280. DL-8280 showed the MIC of 0.39 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, its peak at 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of *P. aeruginosa*.

2) Concentration in serum : The serum level of DL-8280 in healthy adults given 200 mg reached a maximum of 1.84 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after a single oral administration. Even 6 hours after oral administration, clinically effective serum levels of DL-8280 were still demonstrable at the concentration of 0.59 $\mu\text{g/ml}$.

3) Concentration in tissues : Activity of DL-8280 was demonstrable at the concentration of 1.48 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsilla and 1.23 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of maxillary sinus at 2 hours after a single oral administration, when the serum concentration of DL-8280 was 1.56 and 1.52 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

4) Results of clinical treatment : When DL-8280 was orally administered to 30 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, clinical results were found to be excellent in 23 cases, good in 2 cases, fair in 3 cases and poor in 2 cases. When excellent and good cases were combined together, good clinical response was obtained in 25 cases (83.3 per cent). Side effect : No side effect was shown with oral administration of DL-8280.