

## DL-8280 の耳鼻咽喉感染症における基礎的、臨床的検討

三邊武右衛門・吉浜博太・上田良穂・小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科

岡田 淳・稲福盛栄

関東通信病院微生物検査科

DL-8280 は benzoxazine 骨を有する新合成経口抗菌剤で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌ならびに陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する薬剤である。

病巣分離のグラム陽性球菌のうち *S. aureus* 24 株では、本剤の MIC のピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあり、グラム陰性桿菌のうち *P. aeruginosa* 8 株では、そのピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にみられた。また *H. influenzae* に対しても高い抗菌力を示している。

本剤 200 mg 内服後の血清濃度のピークは 2 時間後  $1.59 \mu\text{g/ml}$  であり、8 時間後  $0.63 \mu\text{g/ml}$  で 12 時間後でも測定可能であった。また 200 mg 内服後 2 時間の組織濃度は血中濃度よりも高く、組織への移行が良好なことを示す注目すべき成績である。

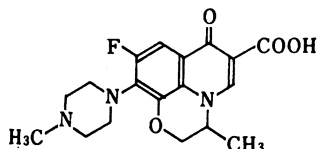
耳鼻咽喉感染症 38 例に本剤 (300~800mg/日) を使用し、著効 16 例、有効 18 例、やや有効 1 例、無効 3 例の成績で、有効率 89% であった。これら 38 例のうち副作用症状はなく、臨床検査値にも特別な異常所見は認められなかった。

DL-8280 は 1980 年第一製薬(株)研究所が新たに開発した合成抗菌剤である。その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりで、帯黄白色ないし淡黄色の結晶または結晶性の粉末で、苦味を有する安定性の高い薬剤である。

本剤はグラム陰性菌のほかグラム陽性の好気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有し、また嫌気性菌にも優れた抗菌力を有するといわれている。また、急性、慢性毒性試験などでは安全性が確認され、経口投与による第一相臨床試験では安全性が高く、優れた血中移行性および持続性を示し、尿中にほとんど代謝されることなくほぼ完全に排泄されることが確認されている<sup>1)</sup>。

われわれは、本剤について基礎的検討を行い、耳鼻咽喉感染症の治療に応用し、優れた成績を取めたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



## I. 抗菌力試験

## 1. 対象ならびに測定方法

耳鼻咽喉感染症の病巣から分離した *S. aureus*, *Streptococcus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* などに対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標

準法にしたがい  $10^6$  cells/ml 接種菌量で測定した。

## 2. 成績

病巣分離の *S. aureus* 24 株, *S. epidermidis* 3 株, *S. pneumoniae* 4 株,  $\beta$ -*Streptococcus* 3 株, *P. aeruginosa* 8 株, *H. influenzae* 4 株に対する感受性分布は Table 1 のようである。*S. aureus*, *S. epidermidis* における本剤の抗菌力は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にピークを認め、新キノリン系合成抗菌剤 NFLX<sup>2,3)</sup> に比較して 2 段階程度優れた成績であった。*P. aeruginosa* 8 株については抗菌力のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、NFLX に比し、一段階優れた成績を示した。また、*H. influenzae* の 4 株では、いずれも高い抗菌力がみられた。

## II. 血中濃度と組織濃度

## 1. 対象ならびに測定法

腎機能正常な成人に本剤 200 mg, 小児に 100 mg を経口投与し、投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間の血清ならびに内服 2 時間後の組織 (鼻茸, 下甲介, 上顎洞粘膜, 口蓋扁桃など) 濃度を薄層カプ法によって測定した。

培地は Müller-Hinton 培地を使用し、検定菌に *E. coli* Kp を、希釈には 0.1 M の phosphate buffer を使用した。

## 2. 成績

成人 6 人における本剤経口投与後の血清濃度の平均値

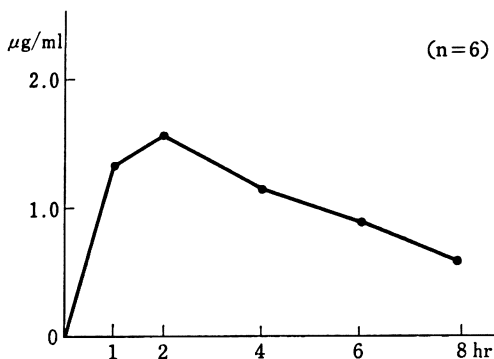
Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to DL-8280 and NFLX ( $10^6$  cells/ml)

Organisms	Drugs	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
			$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>S. aureus</i>	DL-8280	24					11	9	2	1	1			
	NFLX						1	5	8	3	2	1		1
<i>S. epidermidis</i>	DL-8280	3					2	1						
	NFLX							1	2					
<i>S. pneumoniae</i>	DL-8280	4							2	2				
	NFLX									4				
<i>Streptococcus</i>	DL-8280	3							1	2				
	NFLX									1	2			
<i>P. aeruginosa</i>	DL-8280	8						4		1	2	1		
	NFLX							2	3	2	1			
<i>H. influenzae</i>	DL-8280	4	2		1			1						
	NFLX		2	1					1					

Table 2 Serum concentration of DL-8280 in normal adults (200 mg p.o.)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					
					1	2	4	6	8	12hr
1	Y. H.	25	Male	66	1.19	1.20	0.89	0.72	0.54	—
2	O. S.	53	Male	58	1.89	1.52	1.11	0.90	0.64	0.33
3	W. N.	20	Male	65	1.44	1.53	1.09	0.87	0.63	—
4	O. M.	54	Male	56	0.70	1.87	1.17	0.84	0.61	—
5	N. S.	18	Female	57	1.56	2.26	1.74	1.21	0.80	0.37
6	I. K.	25	Male	57	1.22	1.16	1.12	0.98	0.60	—
Average					1.33	1.59	1.19	0.92	0.63	0.35

Fig. 2 Serum concentration of DL-8280 in normal adults (200 mg p.o.)



のピークは2時間にあつて  $1.59 \mu\text{g/ml}$ , 6時間  $0.92 \mu\text{g/ml}$ , 8時間では  $0.63 \mu\text{g/ml}$ , 12時間においてもなお  $0.35 \mu\text{g/ml}$  の濃度が測定された (Table 2, Fig. 2)。本剤 200mg 経口投与後2時間の組織濃度は鼻茸ならびに

下甲介ではそれぞれ  $2.80 \mu\text{g/g}$ ,  $3.50 \mu\text{g/g}$ , 上顎洞粘膜 (4例) では平均値は  $2.77 \mu\text{g/g}$  で 100 mg 経口投与後2時間の口蓋扁桃濃度は  $4.70 \mu\text{g/g}$  であり, 大多数の症例において血清濃度よりも高い組織濃度を示している (Table 3)。

なお, 急性化膿性中耳炎症例で, 200 mg 経口投与後2時間の血清濃度および耳漏濃度は, それぞれ  $1.92 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.69 \mu\text{g/ml}$  であった。

### III. 臨床成績

耳鼻咽喉感染症について本剤の経口投与による治療を行った。治療対象は1982年3月から同年8月まで約6ヵ月間に関東通信病院耳鼻咽喉科で受診した感染症38例であった。投与法は, 1日量300~800 mg, 3~4回分割投与とした。治療効果の判定は6日以内に治癒したものを著効, 治癒に6日以上投与を要したものを有効, 軽快したが治癒にいたらなかったものをやや有効, その他を無効とし, 4段階に分けて行った。

Table 3 Comparison of concentration of DL-8280 in serum with that in tissues or discharge at 2 hours after oral administration (200 mg p.o.)

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Concentration in tissues or discharge ( $\mu\text{g/g}$ or ml)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	Y.H.	25	Male	66	Nasal polyp 2.80	1.20
2	Y.M.	25	Male	56	Inferior turbinate 3.50	1.44
3	Y.K.	58	Male	44	Mucous membrane in maxillary sinus 2.50	3.08
4	K.Y.	50	Female	51	Mucous membrane in maxillary sinus 2.05	2.54
5	M.K.	17	Male	66	Mucous membrane in maxillary sinus 1.75	1.36
6	Y.N.	20	Male	65	Mucous membrane in maxillary sinus 4.80	1.53
7*	Y.N.	6	Male	23	Palatine tonsil 4.70	2.59
8	K.S.	18	Male	60	Aural discharge 0.69	1.92

\*100mg of DL-8280 was administered orally in this case.

#### 1. 副鼻腔炎における治療成績

副鼻腔炎18例(急性性13例, 慢性性5例)では著効2例, 有効15例, 無効1例の成績で, 特に副作用はみられなかった(Table 4).

つぎに症例を例示する。

症例7 S.T., 15歳, 男, 急性副鼻腔炎

現病歴: 3月中旬から鼻症状あり治療中であったが, 4月10日悪臭ある鼻漏が出るようになり, 4月19日受診した。

現症: 体温 $37^{\circ}\text{C}$ で, 一般所見良好, 鼻腔所見, 左鼻腔は発赤腫脹し, 中鼻道から膿性鼻漏が中等量認められた。レ線では左上顎洞および篩骨洞に陰影がみられた。白血球 $5,500/\text{mm}^3$ , 鼻漏からは *H. influenzae* と *S. aureus* が検出され, 本剤の MIC はそれぞれ $\leq 0.025$ ,  $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療経過: 本剤1日量400mg, 7日間総量2.8gの投与によって, 鼻漏は消退し, 奏効し有効と判定した。特に副作用はなく, 治療前後の S-GOT, BUN の値は $22 \rightarrow 24 \text{ u}$ ,  $11.2 \rightarrow 12.0 \text{ mg/dl}$ であった。

症例17 I.H., 23歳, 女, 慢性副鼻腔炎

現病歴: 慢性副鼻腔炎があったが, 4月1日風邪のため増悪し, 頭痛, 鼻閉, 粘液膿性の鼻漏多量となり, 4月12日受診した。

現症: 一般所見良好であったが, 左鼻腔は発赤腫脹し, 粘液膿性鼻漏が中等量認められた。両側上顎洞には中等度の陰影が認められた。鼻漏から *H. influenzae* が検出され, 本剤の MIC は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。なお

白血球は $11,000/\text{mm}^3$ , 血沈23mm(1時間)であった。

治療経過: 1日量400mg, 7日間の総量2.8gの投与によって, 鼻腔所見は改善し, 鼻漏も消退し, レ線所見でも上顎洞の陰影は消退し透明となり著効を収めた。特に副作用はなく, 治療後の白血球は $8,500/\text{mm}^3$ , 血沈は15mm(1時間)となり, 治療前後の S-GOT, BUN 値はそれぞれ $15 \rightarrow 17 \text{ u}$ ,  $8.0 \rightarrow 10.0 \text{ mg/dl}$ で臨床検査値にも異常所見はみられなかった。

#### 2. 化膿性中耳炎における治療成績

化膿性中耳炎16例(慢性性12例, 急性性4例)に經口投与を行い, 著効10例, 有効3例, やや有効1例, 無効2例の成績を収めた。無効2例(慢性性2例)の検出菌はいずれも *S. aureus* で, 本剤の MIC はそれぞれ6.25,  $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。中耳炎症例に特に副作用は認められなかった(Table 5)。

つぎに症例を例示する。

症例19 K.S., 54歳, 女, 左慢性化膿性中耳炎急性増悪症

現病歴: 7月5日から左耳漏が流れ出たため受診した。

現症: 一般所見に著変なく, 左耳鼓膜に中心穿孔あり, 膿性耳漏中等度流出するのを見た。白血球 $8,500/\text{mm}^3$ , 血沈12mm(1時間)で, 耳漏からは *S. aureus* が検出され, 本剤の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療経過: 本剤1日量400mgを4日間投与して, 耳漏は消失し, 鼓膜は乾燥して治癒した。治療後白血球は $8,000/\text{mm}^3$ , 血沈は8mm(1時間)となり, 治療前後の

Table 4 Clinical results of DL-8280 administration in paranasal sinusitis

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical effect	Side effect
					Species	MIC : 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Daily dose (mg $\times$ )	Duration (days)	Total dose (g)		
1	I. H.	26	M	Acute paranasal sinusitis	No growth		100 $\times$ 4	4	1.6	Good	—
2	I. M.	17	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.78.	100 $\times$ 3	8	2.4	Good	—
3	O. M.	15	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.20	100 $\times$ 4	8	3.2	Good	—
4	F. H.	15	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.78	100 $\times$ 4	8	3.2	Good	—
5	A. A.	15	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4	8	3.2	Good	—
6	Y. M.	16	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4	12	4.3	Good	—
7	S. T.	15	M	Acute paranasal sinusitis (1)	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	$\leq 0.025$ 0.20	100 $\times$ 4	7	2.3	Good	—
8	A. M.	68	M	Acute paranasal sinusitis (1)	No growth		100 $\times$ 4	12	4.8	Good	—
9	N. S.	15	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.20	200 $\times$ 3	8	4.8	Good	—
10	H. S.	23	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.20	200 $\times$ 3	8	4.8	Good	—
11	S. T.	21	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.39	200 $\times$ 3	8	4.8	Good	—
12	K. K.	41	M	Acute paranasal sinusitis (r)	No growth		200 $\times$ 3	7	4.2	Excellent	—
13	K. E.	47	M	Acute paranasal sinusitis (r)	<i>S. pneumoniae</i>	1.56	200 $\times$ 4	7	5.6	Good	—
14	I. F.	15	M	Chronic paranasal sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus</i>	1.56 0.39	100 $\times$ 3	7	2.1	Good	—
15	H. Y.	34	M	Chronic paranasal sinusitis	No growth		100 $\times$ 4	14	5.6	Good	—
16	A. A.	25	M	Chronic paranasal sinusitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus</i>	3.13 0.78	200 $\times$ 3	14	8.4	Poor	—
17	I. H.	23	F	Chronic paranasal sinusitis	<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.025$	100 $\times$ 4	7	2.8	Excellent	—
18	K. I.	29	M	Chronic paranasal sinusitis	<i>S. aureus</i>	0.78	200 $\times$ 3	7	4.2	Good	—

Table 5 Clinical results of DL-8280 administration in acute and chronic suppurative otitis media

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical effect	Side effect
					Species	MIC: 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Daily dose (mg $\times$ )	Duration (days)	Total dose (g)		
19	K. S.	54	F	Chronic otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4	4	1.6	Excellent	—
20	K. S.	57	F	Chronic otitis media (l)	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	100 $\times$ 4	6	2.4	Excellent	—
21	S. T.	39	M	Chronic otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	0.39	200 $\times$ 3	4	2.4	Excellent	—
22	S. O.	49	M	Chronic otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	200 $\times$ 3	4	2.4	Excellent	—
23	K. S.	57	F	Chronic otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4	8	3.2	Excellent	—
24	S. S.	33	F	Chronic otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	6.25	200 $\times$ 3	6	3.6	Poor	—
25	K. F.	45	M	Chronic otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	0.78	200 $\times$ 3	6	3.6	Excellent	—
26	T. N.	63	F	Chronic otitis media (r)	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	200 $\times$ 3	6	3.6	Excellent	—
27	O. T.	65	M	Chronic otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	0.39	200 $\times$ 3	8	4.8	Good	—
28	K. M.	35	M	Chronic otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4	12	4.8	Good	—
29	N. K.	38	M	Chronic otitis media (r)	<i>Serratia</i>	0.20	200 $\times$ 3	8	4.8	Good	—
30	K. Y.	33	M	Chronic otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4 200 $\times$ 3	12 3	6.6	Poor	—
31	H. T.	15	M	Acute otitis media (l)	<i>S. aureus</i>	0.20	100 $\times$ 3	6	1.8	Excellent	—
32	T. M.	40	M	Acute otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	100 $\times$ 4	4	1.6	Excellent	—
33	H. Y.	45	M	Acute otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.20	100 $\times$ 4	8	3.2	Fair	—
34	C. N.	17	M	Acute otitis media (r)	<i>S. aureus</i>	0.39	200 $\times$ 3	6	3.6	Excellent	—

Table 6 Clinical results of DL-8280 administration in acute tonsillitis

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms		Treatment			Clinical effect	Side effect
					Species	MIC: 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Daily dose (mg X)	Duration (days)	Total dose (g)		
35	F. K.	22	M	Acute tonsillitis	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$	100 X 4	4	1.6	Excellent	-
36	O. T.	39	F	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i>	3.13	200 X 3	4	2.4	Excellent	-
37	M. M.	41	M	Acute tonsillitis	<i>S. aureus</i>	0.78	200 X 3	4	2.4	Excellent	-
38	I. H.	42	M	Acute tonsillitis	<i>Streptococcus</i>	3.13	200 X 3	6	3.6	Excellent	-

S-GOT, BUN はそれぞれ 15→17 u, 13.0→12.0 mg/dl で、特別な副作用はみられなかった。

症例 20 K.S., 57 歳, 女, 左慢性化膿性中耳炎急性増悪症

現病歴: 4月10日から左耳漏流出して4月17日受診した。

現症: 一般所見に特別なものなく, 左耳に膿性耳漏が中等度流出し, 中心性穿孔が認められた。白血球 6,800/mm<sup>3</sup>, 血沈 12 mm(1時間)であった。CEX 1.5 g, 6日間投与したが効果なく, 耳漏から *P. aeruginosa* が検出され, 本剤の MIC は 0.78  $\mu$ g/ml であることが判明した。

治療経過: 5月1日から本剤1日量 400 mg, 6日間, 総量 2.4 g を投与して耳漏がとまり, 鼓室は乾燥し治癒した。

特別な副作用はなく, 治療後の白血球は 6,500/mm<sup>3</sup>, 治療前後の S-GOT, BUN はそれぞれ 15→17 u, 12.0→15.0 mg/dl であった。

症例 26 T.N., 63 歳, 女, 右慢性化膿性中耳炎

現病歴: 5月下旬から右耳漏が多くなり6月7日に受診した。

現症: 一般所見に特別なものなく, 右耳からは膿性耳漏の排泄がみられた。白血球 8,000/mm<sup>3</sup>, 血沈 12 mm(1時間)であった。耳漏からは *P. aeruginosa* が検出され, 本剤の MIC は 0.78  $\mu$ g/ml であった。

治療経過: 本剤1日量 600 mg, 6日間投与して, 耳漏は消失し著効を収めた。特別な副作用はなく, 治療後の白血球は 7,500/mm<sup>3</sup>, 血沈は 9 mm(1時間)となり, 治療前後の S-GOT は 8→8 u, BUN は 12.0→15.0 mg/dl であった。

### 3. 急性扁桃炎における治療成績

急性扁桃炎 4 例に使用して 400~600 mg, 4~6 日間の投与によって, 全例に著効を収めた。特別な副作用はみられなかった (Table 6)。

つぎに症例を例示する。

症例 35 F.K., 22 歳, 男, 急性扁桃炎

現病歴: 5月9日から咽頭痛, 38.9°C の発熱あり食思不振となり, 5月10日受診した。

現症: 体温 38.9°C で生気がみられない。咽頭痛, 嚥下痛を訴え, 口蓋扁桃は発赤腫脹し, 腺窩栓塞がみられた。白血球 8,900/mm<sup>3</sup>, 血沈 24 mm(1時間)で, 腺窩からは *S. pneumoniae* が検出され, その MIC は  $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml であった。

治療経過: 本剤1日量 400 mg を投与して治療するに, 症状緩解し, 4日間, 総量 1.6 g の投与によって奏効治癒した。特に副作用はなく, 治療後の白血球は 7,500/mm<sup>3</sup>, 血沈は 15 mm(1時間)となり, 治療前後

Table 7 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-Pase (u)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)
2	Before	480	16.7	47.0	6,500	0.5	3.0	52.0	30.6	2.4	19.0	8		6.0	0.4	
	After	475	16.0	46.0	6,100	0.5	3.0	50.0	30.0	5.4	19.8				0.5	
3	Before	485	14.5	43.0	7,000	1.2	3.0	63.8	26.8	4.3	41.0	13		7.0	0.5	9.5
	After	481	14.3	42.0	6,800	1.0	3.2	64.5	26.0	4.0	40.0	15		7.5	0.6	10.0
4	Before	425	14.0	40.1	9,000	3.0	1.0	69.8	19.8	7.3	20.0	12		9.0	0.5	12.0
	After	420	14.0	40.0	8,600	4.0	1.0	68.8	19.8	7.3	19.5	14		9.0	0.6	14.0
5	Before	430	13.5	40.0	8,500	3.0	1.0	68.8	20.8	8.3	19.5	14		9.0	0.6	13.0
	After	425	13.0	40.0	8,000	3.0	1.0	68.0	21.6	8.3	20.0	17		9.0	0.6	15.0
6	Before	425	13.5	40.0		3.1	1.2	68.8	19.8	7.5	20.0	13		9.0	0.6	12.0
	After	420	13.0	39.5		3.0	1.2	69.0	20.0	7.7	19.5	15		9.0	0.6	13.0
7	Before	500	14.4	42.4	5,500	0.9	7.5	51.7	35.1	1.0	20.0	22		32.8	1.0	11.2
	After	495	14.0	42.0	5,600	0.9	5.5	52.7	36.1	1.0	19.0	24		31.0	1.0	12.0
8	Before	406	12.7	37.0	5,400						7.7	12		10.3	0.3	14.9
	After	400	12.0	36.0	5,800						8.0	14		9.8	0.4	15.5
9	Before	480	14.5	41.8	6,300	0.2	0.3	69.8	23.5	3.6	32.0	20		6.4	0.4	15.1
	After	475	14.8	41.0	6,000	0.3	0.3	69.0	24.0	3.6	30.0	22		6.0	0.4	16.0
10	Before	476	14.6	41.0	6,800	0	4.0	52.0	41.0	3.0	29.0	26	15	6.4	0.5	9.0
	After	470	14.0	40.0	6,500	0	3.0	51.0	40.0	4.0	28.0	27	16	6.5	0.4	10.0
11	Before	425	14.1	40.3	8,500	3.0	1.0	66.8	20.0	7.1	19.5	13		9.0	0.5	12.0
	After	420	14.0	40.0	8,000	3.0	1.0	65.0	21.8	7.1	19.5	15		10.0	0.5	15.0
12	Before	515	15.5	45.8	13,200	0.5	1.1	66.5	23.3	4.2	27.0	53		12.0	1.0	13.7
	After	458	13.9	40.4	6,000						32.0	33		11.6		17.7
13	Before	430	14.2	41.1	7,400	1.2	0.6	49.0	40.7	0.4	30.0	24		12.7	0.3	12.7
	After	420	14.0	40.0	6,800	1.0	0.8	47.0	44.0	1.1	28.0	26		13.0	0.4	14.0

Table 7 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $10^4/\text{mm}^3$ )	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-Pase (u)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)
14	Before	531	15.2	41.6	6,100	1.7	2.2	45.5	46.5	4.6	31.0	46		49.9	0.3	13.2
	After	520	15.0	40.0	6,000	1.0	3.1	43.5	48.5	4.5	30.0	48		45.0	0.4	15.0
15	Before	527	16.5	47.7	5,100	0.7	2.7	57.8	33.9	3.0		9		7.5	0.3	19.9
	After	501	15.8	45.4	6,100	0.4	2.2	60.9	30.8	4.4		14		7.3	0.4	14.5
16	Before	500	15.0	43.0	8,600	0.6	1.3	74.3	18.6	2.0	20.0	41		7.9	0.6	18.8
	After	496	15.1	42.9	5,700	0.3	2.8	63.0	29.0	1.7	21.0	36	14	8.9	0.5	15.9
17	Before	459	14.1	40.6	10,100						19.0	15		15.4	0.5	8.0
	After	450	14.0	40.0	8,500						18.5	17		14.0	0.5	10.0
18	Before	532	16.7	48.1	6,500	1.1	8.4	52.0	32.6	2.4	21.0			9.0	0.6	
	After	530	16.0	47.0	6,000	1.2	7.0	53.5	33.0	2.5	20.0			10.0	0.7	
19	Before	420	14.0	40.0	8,500	3.0	1.0	66.9	19.8	8.3	20.0	15		9.0	0.5	13.0
	After	415	13.0	40.0	8,000	3.0	1.0	67.9	19.0	8.2	19.5	17		9.0	0.5	12.0
20	Before	480	15.5	44.3	6,800	0.3	0.7	72.4	19.2	7.3		15		8.0	0.6	12.0
	After	470	15.0	44.0	6,500	0.7	0.3	72.0	19.5	7.3		17		8.0	0.6	15.0
21	Before	435	14.4	40.3	9,000	5.2	0.8	66.8	19.8	7.3		18		9.0	0.6	11.0
	After	425	14.0	40.0	8,400	5.2	0.9	66.9	20.1	7.0		20		9.0	0.6	12.0
22	Before	465	14.2	40.0	6,900	1.0	3.0	51.0	40.0	4.0	28.0	15		6.5	0.5	8.0
	After	460	14.0	40.5	6,500	1.0	3.0	50.0	40.0	5.0	28.4	17		6.7	0.5	10.0
23	Before	480	15.3	43.0	6,700	0.3	2.0	70.0	23.4	5.5	21.5	11		8.0	0.5	
	After	485	15.4	42.0	6,000	0.3	2.0	71.0	23.0	5.0	21.0	14		7.0	0.6	
24	Before	410	12.5	38.0	10,100	3.0	1.0	68.0	21.8	7.5	19.5	11		9.0	0.6	
	After	410	12.0	37.5	9,500	3.0	1.0	69.0	20.8	7.5	19.0	14		9.0	0.6	
25	Before	472	15.2	44.0	5,800	0.3	0.7	72.5	23.5	3.2	21.7	13		5.0	0.5	16.0
	After	465	15.0	44.0	5,700	0.3	0.8	72.0	24.0	3.2	21.0	15		6.0	0.6	18.0
26	Before	420	14.0	40.0	8,000	3.0	2.0	66.8	19.5	7.6	20.0	12		8.0	0.6	12.0
	After	420	14.0	39.0	7,500	3.0	1.0	67.8	19.5	7.6	19.5	15		8.0	0.6	15.0



Table 7 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $10^6/\text{mm}^3$ )	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-Pase (u)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)
27	Before	425	14.0	40.0	8,500	3.0	1.0	68.0	20.8	8.3	19.5	13		9.0	0.6	12.0
	After	420	14.0	40.0	8,000	2.0	1.0	69.0	20.8	8.6	20.0	15		9.0	0.6	15.0
28	Before	458	14.2		5,300	0.6	0.7	71.3	23.0	3.8	24.0	24		9.1		13.7
	After	450	14.0		5,400	0.6	0.8	72.0	23.0	4.0	26.0	26		9.0		14.0
29	Before	480	15.0	42.0	8,000	0.4	0.5	70.0	21.6	12.0	19.0	17		7.0	0.7	12.0
	After	475	14.8	40.0	7,000	0.4	0.6	70.0	21.0	11.0	18.0	19		7.5	0.7	14.0
30	Before	472	15.1	44.5	5,500	0.3	0.7	72.4	23.4	3.5	21.6	37		9.6	0.5	16.0
	After	514	16.0	45.8	3,900	0.3	1.0	54.9	38.9	4.8	14.9	30		7.7	0.6	14.1
31	Before				9,200											
	After				7,000											
32	Before	420	14.0	40.0	8,500	3.0	1.2	68.8	19.8	7.3		12		8.0	0.5	9.0
	After	420	14.0	40.0	8,000	4.0	1.2	67.8	19.0	8.1		14		8.0	0.5	10.0
33	Before	436	13.1	35.5	9,700		1.0	51.0	37.0	11.0		19		6.0	0.5	8.3
	After	440	13.4	36.0	7,500	0.5	1.0	50.0	35.0	12.0		21		6.1	0.6	8.9
34	Before	430	14.4	40.1		3.0	1.0	66.8	19.8	7.3	20.1	13		9.0	0.6	13.0
	After	425	14.0	40.0		3.0	1.0	66.0	21.6	7.3	20.0	15		9.0	0.6	15.0
35	Before	482	15.0	42.4	8,900	0.4	0.5	70.6	21.0	12.0	19.0	17		9.0	0.8	12.6
	After	480	14.5	42.0	7,500	0.5	0.6	70.0	20.0	12.0	20.0	19		10.0	0.8	13.0
36	Before	431	12.8	37.1	9,000	0.7	1.0	61.5	30.0	6.9	16.5	20		7.0	0.5	12.0
	After	428	12.5	37.0	7,500	0.7	2.0	60.5	30.0	6.9	17.0	22		6.5	0.5	14.0
37	Before	400	13.5	38.0	9,000	0.7	1.0	62.0	29.5	6.9	16.5	20		7.0	0.5	12.0
	After	430	13.0	37.5	7,500	0.5	1.3	62.0	29.0	6.5	17.0	22		7.5	0.5	14.0
38	Before	520	15.7	46.0	13,100	2.0	1.0	62.0	28.0	7.0						
	After	510	15.0	44.0	9,000	2.0	2.0	62.0	27.0	7.0						

Table 8 Clinical efficacy of DL-8280

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute paranasal sinusitis	13	1	12			100%
Chronic paranasal sinusitis	5	1	3		1	80%
Chronic otitis media	12	7	3		2	83%
Acute otitis media	4	3		1		75%
Acute tonsillitis	4	4				100%
Total	38	16	18	1	3	89%

Table 9 Clinical efficacy of DL-8280 classified by species of isolated organisms

Isolated organisms	No. of strains	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>S. aureus</i>	24	9	12	1	2
<i>Staphylococcus</i>	2		1		1
<i>S. pneumoniae</i>	3	1	2		
<i>Streptococcus</i>	2	2			
<i>K. pneumoniae</i>	1				1
<i>Serratia</i>	1		1		
<i>P. aeruginosa</i>	2	2			
<i>H. influenzae</i>	2	1	1		
Total	37	15	17	1	4

の S-GOT, BUN の検査値はそれぞれ 17→19 u, 12.6→13.0 mg/dl であった。

#### VI. 副作用

本剤投与により治療した 38 例に特に自覚的副作用症状はみられなかった。また臨床検査値の異常値は認められなかった (Table 7)。

#### V. 考 按

DL-8280 は benzoxazine 骨を有する新合成経口抗菌剤で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、殺菌的に作用する。また、安全性も確認されている。尿中には代謝されることなく、ほとんど完全に排泄される。

本剤の抗菌力に関しては Table 1 に示すように、 $10^6$  cells/ml 接種菌量でみると、*S. aureus* 24 株では MIC のピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で、新キノリン系合成抗菌剤 NFLX に比し 2 段階程度優れた抗菌力を示した。

*P. aeruginosa* に対しては MIC のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、NFLX よりもやや良好の抗菌力を示した。また、*H. influenzae* に対しては NFLX とほぼ同等の高い抗菌力を示している。

以上のように本剤は耳鼻咽喉感染症の主要起炎菌であるグラム陽性菌ならびに *P. aeruginosa*, *H. influenzae* などにも高い抗菌力を示し、臨床的にも良好な治療効果が期待される。

体内動態については 200 mg 1 回投与後の血清濃度および組織濃度を測定した。成人血清濃度の平均値は 2 時間後にピークがあり  $1.59 \mu\text{g/ml}$ , 8 時間後で  $0.63 \mu\text{g/ml}$  で 12 時間後にもなお測定可能 ( $0.35 \mu\text{g/ml}$ ) であった。本剤は代謝されることなく、長時間にわたり血中濃度を持続する特長を示している。

また、組織濃度に関して、手術時切除した鼻茸、下甲介、上顎洞粘膜、口蓋扁桃などにおいて、投与後 2 時間の

組織濃度は血清濃度より高い濃度を保持(1.2~3倍)することがわかった。すなわち本剤の組織内移行度が良好なことを示し、血清濃度が高く、持続時間が長いことなどと相俟って治療成績に好影響をおよぼすことが考えられる。

耳鼻咽喉感染症 38 例(副鼻腔炎 18 例, 化膿性中耳炎 16 例, 急性扁桃炎 4 例)に使用して著効 16 例, 有効 18 例の成績で、有効率 89% であった (Table 8)。特に *P. aeruginosa* を検出した難治の化膿中耳炎や *H. influenzae* を検出した副鼻腔炎症例に優れた治療成績をあげることができた。

また、分離菌別の臨床効果では、*S. aureus* 24 株を含むグラム陽性菌 31 株においては、27 株に有効な成績が得られ、*P. aeruginosa* 2 株、*H. influenzae* 2 株、*Serratia* 1 株においては、いずれも有効の治療成績を収めることができた (Table 9)。

副作用については、自他覚的な副作用症状は 1 例もなく、また臨床検査値にも特別異常所見はみられなかった。

以上の諸成績から本剤は安全に投与し得る薬剤で、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌の混合感染症の治療にも優れた治療効果が期待される抗菌剤と考えられる。

本稿の要旨は第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会において報告した。

#### 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) 三邊武右衛門, 村上温子, 上田良徳, 小林恵子, 徐慶一郎, 稲福盛栄: AM-715 の耳鼻咽喉感染症における基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 738~744, 1981
- 3) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 1980

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

BUEMON SANBE, HIROTA YOSHIHAMA, RYOHO UEDA, KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITO  
Clinical of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

JUN OKADA and MORIE INAFUKU  
Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Experimental and clinical studies on DL-8280, a new benzoxazine derivative, was carried out and following results were obtained.

1) The peak of MICs of DL-8280 against 24 strains of *S. aureus* and 8 strains of *P. aeruginosa* isolated from patients was 0.39  $\mu\text{g/ml}$  and 0.78  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

2) The peak of average serum levels of 1.59  $\mu\text{g/ml}$  was obtained at 2 hours after oral administration of 200 mg of DL-8280. The concentration of DL-8280 was detectable at 12 hours after oral administration, therefore DL-8280 was seemed to be a durable type of agents. The concentration of in tissues (Inferior turbinate, mucous membrane of maxillary sinus and palatine tonsil) at 2 hours after administration of 200 mg of DL-8280 were higher than serum concentration.

3) The clinical results in 38 cases of otorhinolaryngological infections were excellent in 16 cases and good in 18 cases. The efficacy rate was 89%. DL-8280 was especially expectable for otitis media caused by *P. aeruginosa* and *H. influenzae*. Side effects were not observed in these cases.