

耳鼻咽喉科領域感染症における DL-8280 の臨床的検討

本村美雄・坂本 裕・浦尾弥須子・廖 東紅

川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

1982年2月から同年10月までの8ヵ月間に、川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科において、耳鼻咽喉科領域感染症である急性中耳炎5例、慢性中耳炎17例、急性外耳炎1例、急性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎3例、鼻腫1例、急性咽喉頭炎4例、慢性咽喉頭炎1例、急性扁桃炎5例の計38例にDL-8280を投与し、その臨床的效果を検討し、以下の結果を得た。

1. DL-8280 投与量は、1日量 600 mg ないし 300 mg とし、1日3回に分けて経口投与し、投与日数は1日から7日(平均6.2日)で、総投与量は 400 mg から 4,200 mg (平均 3,623 mg)であった。

2. 臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階とし、著効と有効の症例をもって有効率を示した。DL-8280 投与38例のうち、著効11例、有効16例、やや有効6例、無効3例、不明2例で、有効率は75.0%であった。

3. 病巣からの分離菌は、*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *Micrococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Proteus mirabilis*, *Proteus inconstans* B, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Klebsiella oxytoca*, *Neisseria pharyngis*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria subflava*, yeast-like organism であった。*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* sp., *Proteus inconstans* B, *Klebsiella oxytoca*, *Neisseria subflava* については、DL-8280 は MIC が 0.39 μ g/ml 以下で、これらの菌が分離された症例にはすぐれた臨床効果を示した。

4. 各種臨床検査値は、DL-8280 投与が直接原因と思われる病的変動を示さなかった。

5. 副作用は、全身倦怠感、頭重、睡眠障害1例、嘔気1例と下痢1例であった。

6. 以上の結果を総合すると、DL-8280 は耳鼻咽喉科領域感染症に有用なピリドンカルボン酸系薬剤の一つと考えられる。

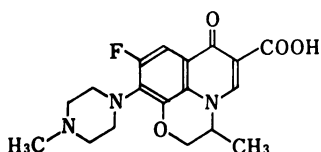
DL-8280 は第一製薬(株)で開発された benzoxazine 骨を有する新合成経口抗菌剤で、その構造式は Fig. 1 の通りである。

本剤と同系の抗菌剤には、nalidixic acid (NA); piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), cinoxacin (CINX), norfloxacin (NFLX) などがある。

本剤はグラム陽性菌、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。特にグラム陽性菌には、既存の同系抗菌剤より優れた抗菌力を示とされている¹⁾。

著者らは今回、DL-8280 の提供を受け、耳鼻咽喉科領域の感染症に使用したので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 研究対象および研究方法

1. 対象

投与の対象となったのは1982年2月から同年10月までに川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科外来を訪れた耳鼻咽喉科領域感染症の患者38例であった。その詳細はTable 1に示したように、急性中耳炎5例、慢性中耳炎17例、急性外耳炎1例、急性副鼻腔炎1例、慢性副鼻腔炎3例、鼻腫1例、急性咽喉頭炎4例、慢性咽喉頭炎1例、急性扁桃炎5例の計38例であった。年齢分布は18~73歳で、平均年齢は42.2歳で、性別では男性21例、女性17例であった。

妊婦および授乳婦、重篤な心、肝、腎機能障害を有する患者、ピリドンカルボン酸系薬剤に重篤なアレルギー既往のある患者、15歳未満の患者は対象から除外した。

2. 投与方法および投与量

DL-8280 (1錠中 DL-8280 100 mg 含有) を1回1~2

Table 1 Clinical results of DL-8280

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose			Isolated organism	MIC: 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)					Effect		Side effect	Remarks
					Daily (mg)	Days	Total (g)		DL-8280	NFLX	PPA	NA	Bacterial	Clinical			
1	T. T.	23	F	Acute otitis media	600	7	4.2	No growth	/	/	/	/	Undetermined	Good	(-)		
2	T. T.	47	F	Acute otitis media	600	7	4.2	<i>S. epidermidis</i> Yeast-like organism	0.20 >100	0.78 >100	25 >100	- -	Replaced	Excellent	(-)		
3	K. F.	48	F	Acute otitis media	400	1	0.4	<i>S. epidermidis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Corynebacterium</i>	0.39 1.56 0.10	0.78 6.25 0.39	25 100 50	25 400 50	Undetermined	Undetermined	Malaise Dull headache Insomnia	Discontinued	
4	M. I.	56	M	Acute otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	50	50	Decreased	Good	(-)		
5	K. Y.	59	M	Acute otitis media	600	7	4.2	<i>P. mirabilis</i>	0.20	0.10	3.13	6.25	Undetermined	Fair	(-)		
6	A. F.	24	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>P. cepacia</i>	12.5	50	200	25	Replaced	Good	(-)		
7	A. M.	25	M	Chronic otitis media	600	5	3.0	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	50	25	Decreased	Excellent	(-)		
8	I. T.	26	F	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	0.78	50	100	Decreased	Excellent	(-)		
9	M. I.	27	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.78 1.56	6.25 1.56	100 200	25 >400	Decreased	Good	(-)		
10	M. T.	28	F	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	3.13	50	50	Decreased	Good	(-)		
11	A. K.	31	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>P. inconstans</i> B	0.20	3.13	12.5	3.13	Unchanged	Good	(-)		
12	M. W.	35	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>P. inconstans</i> B	0.10	0.05	1.56	1.56	Decreased	Good	(-)		
13	C. S.	37	F	Chronic otitis media	300	7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.20	0.39	25	100	Unchanged	Poor	(-)		
14	K. F.	37	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	3.13	100	25	Decreased	Fair	(-)		
15	T. I.	51	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	0.78	25	100	Unchanged	Fair	(-)		
16	H. N.	52	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	25	50	Unchanged	Good	(-)		
17	A. I.	55	F	Chronic otitis media	600	5	3.0	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.78	25	50	Unchanged	Poor	Diarrhea		
18	S. I.	57	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	50	50	Replaced	Good	(-)		
19	T. O.	57	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	1.56	6.25	100	50	Unchanged	Good	(-)		

Table 1 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose			Isolated organism	MIC: 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)				Effect		Side effect	Remarks
					Daily (mg)	Days	Total (g)		DL-8280	NFLX	PPA	NA	Bacterial	Clinical		
20	M. K.	58	F	Chronic otitis media	400	2	0.8	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	0.39	25	200	Unchanged	Undetermined	Nausea	Discontinued
21	T. N.	71	M	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.39	1.56	50	50	Replaced	Good	(-)	
22	M. K.	73	F	Chronic otitis media	600	7	4.2	<i>P. cepacia</i>	/	/	/	/	Eliminated	Excellent	(-)	
23	N. H.	47	F	Acute external otitis	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.20	0.39	12.5	N.T.	Decreased	Excellent	(-)	
24	C. H.	58	M	Acute sinusitis	600	7	4.2	No growth	/	/	/	/	Undetermined	Fair	(-)	
25	Y. I.	18	F	Chronic sinusitis	600	7	4.2	No growth	/	/	/	/	Undetermined	Fair	(-)	
26	S. N.	33	M	Chronic sinusitis	600	6	3.6	No growth	/	/	/	/	Undetermined	Poor	(-)	
27	N. R.	63	F	Chronic sinusitis	600	7	4.2	No growth	/	/	/	/	Undetermined	Fair	(-)	
28	T. S.	29	M	Nasal furuncle	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.20	3.13	100	50	Eliminated	Excellent	(-)	
29	J. I.	29	F	Acute pharyngolaryngitis	300	7	2.1	<i>N. pharyngis</i>	1.56	12.5	>400	200	Eliminated	Excellent	(-)	
30	Y. M.	31	F	Acute pharyngolaryngitis	300	3	0.9	Normal flora	/	/	/	/	Undetermined	Good	(-)	
31	Y. M.	35	F	Acute pharyngolaryngitis	300	7	2.1	No growth	/	/	/	/	Undetermined	Excellent	(-)	
32	T. S.	48	M	Acute pharyngolaryngitis	600	7	4.2	<i>S. sanguis</i> <i>S. salivarius</i>	3.13 3.13	25 12.5	>400 >400	200 200	Eliminated	Good	(-)	
33	T. A.	40	M	Chronic pharyngolaryngitis	600	7	4.2	<i>Micrococcus</i> sp.	0.39	0.78	25	N.T.	Replaced	Good	(-)	
34	C. O.	26	F	Acute tonsillitis	600	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.20	0.78	25	N.T.	Eliminated	Excellent	(-)	
35	Y. I.	37	M	Acute tonsillitis	600	7	4.2	<i>α-Streptococcus</i>	3.13	12.5	200	>400	Replaced	Excellent	(-)	
36	Y. K.	38	F	Acute tonsillitis	300	7	2.1	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. flavescens</i>	3.13 1.56 1.56	12.5 12.5 12.5	400 400 200	>400 >400 >400	Eliminated	Good	(-)	
37	K. S.	44	M	Acute tonsillitis	600	7	4.2	<i>S. pyogenes</i> <i>N. subflava</i>	1.56 0.05	3.13 0.10	200 1.56	N.T. N.T.	Replaced	Excellent	(-)	
38	K. Y.	51	M	Acute tonsillitis	600	7	4.2	<i>K. oxytoca</i>	<0.025	<0.025	0.78	1.56	Eliminated	Good	(-)	

N. T. : Not tested

Table 2 Efficacy of DL-8280 classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Undetermined	Effectiveness rate
Acute otitis media	5	1	2	1	0	1*	60.0%
Chronic otitis media	17	3	9	2	2	1*	70.6%
Acute external otitis	1	1	0	0	0	0	100%
Acute sinusitis	1	0	0	1	0	0	0%
Chronic sinusitis	3	0	0	2	1	0	0%
Nasal furuncle	1	1	0	0	0	0	100%
Acute pharyngolaryngitis	4	2	2	0	0	0	100%
Chronic pharyngolaryngitis	1	0	1	0	0	0	100%
Acute tonsillitis	5	3	2	0	0	0	100%
Total	38	11	16	6	3	2	71.1%

* Side effect

錠、1日3回毎食後に服用させた。投与期間は7日間を原則としたが、症例によっては1～6日間（平均6.2日）投与した症例もあった。総投与量は400～4,200 mg（平均3,623 mg）であった。

DL-8280の臨床効果を検討する関係上、他の抗菌剤、抗炎症鎮痛剤などの薬剤の併用は行わなかったが、急性中耳炎、慢性中耳炎、急性外耳炎などでは外耳道、鼓室の清拭を、急性副鼻腔炎では鼻処置、ネフライザーを、急性咽喉頭炎、慢性咽喉頭炎ではネフライザーを行った。

3. 臨床効果の判定基準

DL-8280の投与前後に自覚的症状として、耳痛、鼻痛、咽頭痛、嚥下痛、その他の疼痛を、他覚的所見としては分泌物の量、性状、局所の発赤、浮腫、腫脹、膿栓などを観察した。各症状、所見について、(++)：強度、(+)：中等度、(±)：軽度、(-)：なし、の4段階で記録した。

臨床効果の判定は、臨床症状、臨床検査値の推移をもとに、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。各段階の判定基準は、以下に示したとおりである。

著効：投与4日以内に、全身状態が回復し、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛、分泌物などが消失ないし治癒したものの

有効：上記症状、所見が7日以内にほぼ軽快したもの
やや有効：7日の時点で治癒傾向を示すが、なお追加治療を要したもの

無効：治療開始後、まったく症状の改善、治癒傾向を示さないもの

感染症において、薬剤の効果判定を行うには、起炎菌

の消失を検索するのが妥当であろうが、実際には困難な症例が多く、各臨床症状、所見の改善を考慮して判定を行った。有効率は、著効と有効を示した症例数の、効果判定可能な総症例数に対する割合をもって示した。

4. 分離菌およびMIC測定

起炎菌を検出する目的で、中耳炎では耳漏を、副鼻腔炎では鼻汁を、咽頭炎では咽頭の粘膜を、扁桃炎では陰窩部膿栓を滅菌綿棒を用い採取して、できる限り速やかに、当院細菌検査室および第一製薬(株)の研究所で分離培養、同定を行い、DL-8280の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。その対照薬として、NFLX、NA、PPAのMICも測定し比較検討した。MICは日本化学療法学会標準法に従って測定した。

II. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域疾患38例全症例におけるDL-8280の個々の治療成績の概要すなわち、性、年齢、診断名、投与量と期間、総投与量、検出菌、臨床効果、副作用、その他についてTable 1に示した。また、DL-8280の疾患別の臨床効果をTable 2に示した。著効11例、有効16例、やや有効6例、無効3例、不明2例であった。著効と有効を併せた有効率は75.0%であった。

つぎに各疾患別の治験成績について検討した。

1. 急性中耳炎

DL-8280を本疾患5例(No. 1～5)に使用した。年齢は23～59歳であった。

投与量は1日600 mgを3回分服投与したが、No. 3は2回目内服後に全身倦怠感、頭重、睡眠障害が出現したため、以降のDL-8280の投与を中止し、効果判定は不明とした。その他の症例では7日間投与し、臨床効果を

判定した。

本疾患に対する臨床効果では、判定不明の1例を除いた4例中著効1例、有効2例、やや有効1例で、有効率は75.0%であった。

2. 慢性中耳炎

DL-8280を本疾患17例(No. 6~22)に使用した。年齢は24~73歳であった。

投与量は1日量600mgの3回分服投与を原則としたが、No. 13は300mgを3回分服とした。また、No. 20は初日に1回量200mgを2回内服後、嘔気があり、3回目の内服を中止した。翌々日、2回400mg内服後、嘔気再発のため以後の投与を中止し、判定不明とした。No. 7, 8, 9の耳漏から、分離菌として *Staphylococcus aureus* が検出され、DL-8280を7日間投与して、肉眼的には耳漏は消失し、著効としたが、終了時の培養では菌数は減少しているものの *Staphylococcus aureus* が検出された。

本疾患17例中、判定不明の1例を除いた16例に対する臨床効果では、著効3例、有効9例、やや有効2例、無効2例で、有効率は75.0%であった。

3. 外耳炎

DL-8280を本疾患1例(No. 23)に使用した。自覚的症狀は7日以内に消失し、臨床効果は著効とした。終了時の培養では菌数は減少しているが、*Staphylococcus aureus* が検出された。

4. 急性副鼻腔炎

DL-8280を本疾患1例(No. 24)に使用した。投与量は1日600mgで、3回分服し、7日間投与した。鼻漏分泌量は投与とともに減少したが、鼻粘膜の発赤は不変で、鼻痛、頭痛などの自覚的症狀は改善されなかったもので、臨床効果の判定はやや有効とした。

5. 慢性副鼻腔炎

DL-8280を本疾患3例(No. 25~27)に使用した。投与量は1日600mgで、3回分服し、No. 26のみ6日間投与、他の2例は7日間投与とした。

No. 25, 27の2例では、自覚的症狀はDL-8280の投与により、各々、鼻痛(+)→(-)、(+)→(+)と改善されたが、他覚的症狀である鼻漏、鼻粘膜、発赤、腫脹、浮腫などの症狀は改善されなかったもので、臨床効果の判定はやや有効とした。

No. 26では、自覚的症狀の鼻漏は(+)→(+)と改善され、発赤(+), 浮腫(卅), 腫脹(卅)の諸症狀は4日後にやや改善されたが、6日後には投与前の状態にもどったので、臨床効果の判定は無効とした。

6. 鼻瘤

DL-8280を本疾患1例(No. 28)に使用した。自・他

覚症狀とも、600mg投与2日目から改善され、4日目にはほとんど無症狀、無所見となったが、7日間投与を継続した。臨床効果は著効と判定した。

7. 急性咽喉頭炎

DL-8280を本疾患4例(No. 29~32)に使用した。

投与量は1日300mg 3回分服で、1例に3日間投与、2例に7日間投与した。さらに、他の1例には1日600mg, 3回分服で7日間投与した。

No. 29では、自・他覚症狀は3日目に発赤(+)以外すべて改善され、7日目には完全に治癒したので、臨床効果の判定は著効とした。

No. 30では、3日間しか来院しなかったが、3日目で腫脹が(卅)→(+)と改善され、その他の自・他覚症狀が消失し、有効とした。

No. 31では、自・他覚的症狀が6日目には完全に消失し、著効とした。

No. 32では、3日目で自覚的症狀である咽頭痛が(卅)→(-)、嚥下痛が(卅)→(-)と改善されているが、他覚的症狀は3日目で発赤が(卅)→(卅), 浮腫が(卅)→(+), 膿栓が(+)→(+), さらに8日目では他覚的症狀はいずれも(+)となったので有効とした。

8. 慢性咽喉頭炎

DL-8280を本疾患1例(No. 33)に使用した。投与量は1日600mgで、3回分服し7日間内服させた。

自覚症狀は5日目に消失し、他覚的症狀も発赤以外は5日目に消失した。発赤は7日目にも残存しているため臨床効果の判定は有効とした。

9. 急性扁桃炎

DL-8280を本疾患5例(No. 34~38)に使用した。

投与量はNo. 36のみ1日300mg 3回分服、その他の症例では1日600mg 3回分服で、7日間内服させた。

No. 34の自覚症狀は投与3日目から消失し、他覚的症狀も膿栓が(卅)→(+)と軽減し、7日目には完全に治癒した。No. 35も4日目には自・他覚的症狀も(卅)→(+)となり、7日目には完全に治癒した。No. 37も同様に7日目には完全に治癒し、これら3例の臨床効果は著効と判定した。

No. 36は自覚症狀の耳痛、咽頭痛と他覚的症狀の発赤、膿栓が7日目でも残存していたが、臨床効果の判定は有効とした。

No. 38は投与7日目で自覚的症狀の発赤のみ残存したが、他覚的症狀は消失しており、臨床効果の判定は有効とした。

III. 臨床成績と病巣分離菌との関係

1. 分離菌の種類

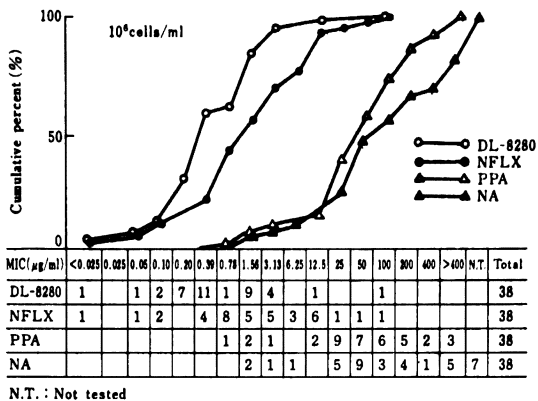
今回、DL-8280を投与した38症例のうち単独感染は

25例、混合感染は6例、normal flora 1例、無発育6例であった。その内訳は単独感染では *Staphylococcus epidermidis* 1例、*Staphylococcus aureus* 12例、 α -*Streptococcus* 1例、*Micrococcus* sp. 1例、*Proteus mirabilis* 1例、*Proteus inconstans* B 2例、*Pseudomonas aeruginosa* 2例、*Pseudomonas cepacia* 2例、*Klebsiella oxytoca* 1例、*Neisseria pharyngis* 1例であった。混合感染では *Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus* sp. と *Corynebacterium* sp. の3菌混合感染1例、*Streptococcus pneumoniae*、 α -*Streptococcus* と *Neisseria flavescens* の3菌混合感染1例および *Staphylococcus epidermidis* と yeast-like organism、*Staphylococcus aureus* と *Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pyogenes* と *Neisseria subflava*、*Streptococcus sanguis* と *Streptococcus salivarius* の2菌混合感染各1例であった。

2. 分離菌の MIC (Table 1)

接種菌量 10^6 cells/ml でみると、*Staphylococcus epidermidis* 4株では DL-8280 0.20~0.39 μ g/ml, NFLX 0.78 μ g/ml, PPA 25 μ g/ml, NA 25~50 μ g/ml, *Staphylococcus aureus* 13株では DL-8280 0.20~1.56 μ g/ml, NFLX 0.39~6.25 μ g/ml, PPA 12.5~100 μ g/ml, NA 25~400 μ g/ml, *Streptococcus pyogenes* 2株では DL-8280 1.56 μ g/ml, NFLX 1.56~3.13 μ g/ml, PPA 200 μ g/ml, NA>400 μ g/ml, *Streptococcus sanguis* 1株では 3.13 μ g/ml, NFLX 25 μ g/ml, PPA>400 μ g/ml, NA 200 μ g/ml, *Streptococcus salivarius* 1株では DL-8280 3.13 μ g/ml, NFLX 12.5 μ g/ml, PPA>400 μ g/ml, NA 200 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* 1株では DL-8280, 1.56 μ g/ml, NFLX 12.5 μ g/ml, PPA 400 μ g/ml, NA>400 μ g/ml, α -*Streptococcus* 2株では DL-8280 3.13 μ g/ml, NFLX 12.5 μ g/ml, PPA 200~400 μ g/ml, NA>400 μ g/ml, *Micrococcus* sp. 1株では DL-8280 0.39 μ g/ml, NFLX 0.78 μ g/ml, PPA 25 μ g/ml, *Corynebacterium* sp. 1株では DL-8280 0.10 μ g/ml, NFLX 0.39 μ g/ml, PPA 50 μ g/ml, NA 50 μ g/ml であった。*Proteus mirabilis* 1株では DL-8280 0.20 μ g/ml, NFLX 0.10 μ g/ml, PPA 3.13 μ g/ml, NA 6.25 μ g/ml, *Proteus inconstans* B 2株では、DL-8280 0.10~0.20 μ g/ml NFLX 0.05~3.13 μ g/ml, PPA 1.56~12.5 μ g/ml, NA 1.56~3.13 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 2株では DL-8280 1.56 μ g/ml, NFLX 0.39~0.78 μ g/ml, PPA 25 μ g/ml, NA 100~200 μ g/ml, *Pseudomonas cepacia* 1株では DL-8280 12.5 μ g/ml, NFLX 50 μ g/ml, PPA 200 μ g/ml, NA 25 μ g/ml, *Klebsiella oxytoca* 1株では DL-8280<0.025 μ g/ml, NFLX<0.025 μ g/ml, PPA 0.78 μ g/ml, NA 1.56 μ g/ml, *Neisseria pharyngis* 1株では 1.56 μ g/ml

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolated organisms



ml, NFLX 12.5 μ g/ml, PPA>400 μ g/ml, NA 200 μ g/ml, *Neisseria flavescens* 1株で DL-8280 1.56 μ g/ml, NFLX 12.5 μ g/ml, PPA 200 μ g/ml, NA>400 μ g/ml, *Neisseria subflava* 1株では DL-8280 0.05 μ g/ml, NFLX 0.10 μ g/ml, PPA 1.56 μ g/ml, yeast-like organism ではDL-8280, NFLX, PPA いずれも >100 μ g/ml であった (Table 3, Fig. 2)。

3. 分離菌の MIC と臨床効果

分離菌の MIC と臨床効果との関係を Table 4 に示した。すなわち MIC が 0.39 μ g/ml 以下の菌が分離された症例では、著効7例、有効9例、やや有効2例、無効2例で、著効率 35.0%、有効率 80.0%、MIC が 1.56 μ g/ml 以上の菌が分離された症例では、著効3例、有効9例、やや有効1例で、著効率 23.0%、有効率 92.3% で、MIC の低い菌が分離された症例に著効例が多くみられた。

IV. 臨床検査値の変動

DL-8280 の投与が各種臨床検査値に及ぼす影響を調べるために、DL-8280 の投与前と投与後の時点で臨床検査を行った。その結果を Table 5 に示した。

臨床検査項目では、造血機能として赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、肝機能として、S-GOT、S-GPT、Al-Pase、総ビリルビンを、腎機能として BUN、血清クレアチニン、血中の電解質として Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- をそれぞれ指標として検討した。

DL-8280 を投与した 38 例中投与前後の検査を実施できたのは 27 例で、投与前のみが 8 例であった。また、他の 3 例は投与前後とも検査を実施できなかった。

No. 3 と No. 20 はともに副作用で DL-8280 の投与を中止した例であるが、中止時、臨床検査を実施していな

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolated organisms against DL-8280 (inoculum size : 10^6 cells/ml)

MIC(μ g/ml)	<0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	Not tested	Total
Isolated organism																			
<i>S. epidermidis</i>					1	3	(4)					<4>(1)	(2)					<1>	4
<i>S. aureus</i>					4	7(2)	1(2)	1(4)	(3)	(2)	<1>	<2>(3)	<6>(6)	<4>(2)				<2>	13
<i>S. pyogenes</i>								2(1)	(1)						<2>		(1)	(1)	2
<i>S. sanguis</i>									1			(1)			(1)		<1>		1
<i>S. salivarius</i>									1		(1)				(1)		<1>		1
<i>S. pneumoniae</i>								1			(1)					<1>	(1)		1
<i>Staphylococcus</i> sp.								1		(1)				<1>		(1)			1
α - <i>Streptococcus</i>									2		(2)				<1>	<1>	(2)		2
<i>Micrococcus</i> sp.						1	(1)					<1>						(1)	1
<i>Corynebacterium</i> sp.				1		(1)							<1>(1)						1
<i>P. mirabilis</i>				(1)	1				<1>	(1)									1
<i>P. inconstans</i> B		(1)	1	1	1			<1>(1)	(1)(1)		<1>								2
<i>P. aeruginosa</i>						(1)	(1)	2				<2>		(2)					2
<i>P. cepacia</i>											1	(1)	(1)		<1>				1
<i>K. oxytoca</i>	1(1)						<1>	(1)											1
<i>N. pharyngis</i>								1			(1)				(1)		<1>		1
<i>N. flavescens</i>								1			(1)				<1>		(1)		1
<i>N. subflava</i>		1		(1)				<1>										(1)	1
Yeast-like organism																		(1)	1

() NFLX, < > PPA () NA • MIC > 100 μ g/ml

Table 4 Interrelation between MICs and clinical response of DL-8280 (inoculum size : 10⁶cells/ml)

MIC (μ g/ml)	<0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	Total
Isolated organism																		
<i>S. epidermidis</i>				⊙ ^{*2}	⊙ ^{*2} ⊗ ^{*3}	⊙ ^{*3}												4
<i>S. aureus</i>				⊙ ^{*2} ⊗ ^{*3}	⊙ ^{*2} ⊙ ^{*3} ⊙ ^{*4}	⊙ ^{*4}		○										13
<i>S. pyogenes</i>								⊙ ^{*7} ⊙ ^{*4}										2
<i>S. sanguis</i>									○ ^{*5}									1
<i>S. salivarius</i>									○ ^{*3}									1
<i>S. pneumoniae</i>								○ ^{*6}										1
<i>Staphylococcus</i> sp.							⊗ ^{*3}											1
<i>α-Streptococcus</i>									⊙ ^{*6}									2
<i>Micrococcus</i> sp.					○													1
<i>Corynebacterium</i> sp.				⊗ ^{*3}														1
<i>P. mirabilis</i>				△														1
<i>P. inconstans</i> B				○	○													2
<i>P. aeruginosa</i>							△⊗											2
<i>P. cepacia</i>											○							1
<i>K. oxytoca</i>	○																	1
<i>N. pharyngis</i>							⊙											1
<i>N. flavescens</i>							○ ^{*5}											1
<i>N. subflava</i>				⊙ ^{*7}														1
Yeast-like organism														⊙ ^{*1, *2}				1

⊙ Excellent, ○ Good, △ Fair, × Poor, ⊗ Undetermined

*1 MIC > 100 μ g/ml, *2 ~ *7 Polymicrobial infection

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
1	Before	482	13.9	43.8	7,400	2	0	60	34	4	47.0	14	12	93	0.42	10.0	0.8	139	4.0	105
	After	464	14.0	42.3	4,900	0	0	55	41	4	42.0	21	22	92	0.46	10.4	0.8	142	4.1	104
2	Before	438	13.6	43.4	6,500	0	0	70	29	3	31.5	12	7	96	0.64	13.9	0.9	142	4.5	105
	After	430	13.6	42.7	6,200	0	0	54	41	5	31.7	16	9	101	0.64	19.2	1.0	139	4.1	106
3*	Before	378	12.0	38.7	4,000	—	—	—	—	—	33.5	16	6	161	0.91	13.6	0.8	143	4.0	100
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	Before	456	14.8	46.2	6,000	—	—	—	—	—	24.2	41	29	146	0.53	13.7	0.9	140	4.2	101
	After	452	14.2	45.0	6,600	—	—	—	—	—	18.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	Before	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24	32	101	0.62	12.8	0.9	139	4.1	102
	After	436	14.7	44.2	7,200	—	—	—	—	—	18.6	29	28	106	0.80	15.2	0.9	139	4.1	104
6	Before	491	14.9	45.7	5,100	—	—	—	—	—	22.4	9	5	85	0.25	11.3	0.8	140	4.2	107
	After	487	14.5	46.3	4,800	—	—	—	—	—	23.0	11	9	89	0.35	14.5	0.9	137	4.1	106
7	Before	471	14.9	46.0	5,400	4	1	55	36	3	22.8	36	52	134	0.79	13.8	0.9	143	3.9	101
	After	468	14.7	46.1	5,400	—	—	—	—	—	22.9	38	56	128	0.61	17.1	0.9	143	3.7	102
8	Before	418	11.1	35.3	3,000	—	—	—	—	—	25.4	13	5	85	0.79	16.9	0.8	139	3.6	107
	After	424	11.3	35.7	4,400	—	—	—	—	—	22.7	14	5	86	0.52	15.0	0.7	145	3.9	112
9	Before	443	14.6	45.2	6,400	2	0	81	13	4	21.1	17	9	101	0.55	12.7	1.1	144	4.6	103
	After	442	14.6	45.7	4,600	—	—	—	—	—	21.2	17	11	101	0.41	11.8	1.1	144	4.0	105
10	Before	434	12.5	39.6	5,300	—	—	—	—	—	24.3	18	8	96	0.56	14.9	0.8	138	3.6	102
	After	443	13.1	40.6	6,200	—	—	—	—	—	25.5	16	10	98	0.64	15.4	0.8	136	3.8	100
11	Before	502	14.8	47.5	6,500	2	0	51	40	7	27.3	10	7	117	0.57	14.0	1.0	142	4.1	103
	After	491	14.8	46.3	5,200	2	0	52	43	3	24.2	19	8	108	0.70	13.5	1.0	144	4.1	95

Table 5 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
12	Before	467	14.8	46.2	8,400	0	0	67	27	4	21.6	11	5	116	0.77	8.9	1.0	141	4.1	101
	After	472	15.0	45.9	6,800	0	0	52	44	4	18.8	13	6	114	0.59	12.3	1.0	146	4.5	105
13	Before	425	12.5	39.5	6,800	2	0	62	31	5	21.7	12	10	78	0.55	11.8	0.8	140	3.8	105
	After	409	12.2	37.9	6,800	1	0	72	25	2	20.8	14	6	71	0.75	13.0	1.0	141	3.5	106
14	Before	537	15.5	49.8	10,500	0	0	70	28	2	32.4	14	13	121	0.43	13.3	0.9	142	4.3	104
	After	555	16.0	51.2	10,400	0	0	75	21	4	30.1	20	19	145	0.30	16.2	1.0	140	4.3	101
15	Before	491	15.9	48.2	7,400	0	0	0	0	0	31.9	18	23	148	0.85	13.3	1.0	143	4.0	106
	After	490	15.3	48.9	8,800	1	0	58	37	4	29.6	23	31	141	0.85	15.1	1.0	145	4.2	106
16	Before	500	14.2	43.5	5,200	—	—	—	—	—	20.5	20	22	90	0.65	11.6	1.0	140	4.7	105
	After	517	14.8	45.5	5,400	6	1	61	34	4	21.1	22	29	107	0.79	12.4	1.0	135	4.9	108
17	Before	454	13.9	44.1	6,900	0	0	59	38	3	23.8	19	11	161	0.37	10.8	0.9	146	4.6	104
	After	442	13.8	42.8	5,500	0	0	55	41	4	21.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	Before	423	14.1	43.1	5,600	—	—	—	—	—	21.8	20	16	76	1.22	14.4	0.9	140	3.8	103
	After	440	14.4	44.8	3,900	0	0	58	37	5	24.5	25	18	97	1.06	10.6	0.8	145	3.8	112
19	Before	428	14.0	42.8	5,400	3	0	55	37	5	27.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	After	454	14.6	45.9	5,600	2	0	59	35	4	28.6	20	14	119	0.36	13.9	0.9	142	4.0	107
20*	Before	426	12.5	37.7	5,900	0	0	56	43	1	24.2	29	25	89	0.38	16.3	0.8	144	4.0	105
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21	Before	366	12.8	38.9	6,900	1	0	40	54	5	11.8	22	6	86	0.66	20.2	1.1	145	4.3	107
	After	359	12.2	39.5	7,000	—	—	—	—	—	11.6	24	5	95	0.67	20.1	1.2	144	4.9	100
22	Before	398	11.7	37.1	4,200	—	—	—	—	—	20.2	23	12	125	0.48	18.5	0.8	141	4.0	112
	After	406	12.2	38.4	4,700	—	—	—	—	—	23.0	21	12	135	0.44	16.7	0.9	139	4.3	104
23	Before	382	12.5	39.7	5,000	—	—	—	—	—	20.3	22	17	75	0.24	10.3	0.9	142	4.0	102
	After	388	12.5	39.8	6,200	—	—	—	—	—	19.9	15	6	75	0.50	11.5	0.9	131	3.4	97

Table 5 (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. ($10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
27	Before	391	12.0	35.0	5,200	—	—	—	—	—	26.6	31	22	85	0.23	10.7	0.9	142	4.0	103
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28	Before	450	14.2	43.7	6,000	—	—	—	—	—	20.1	14	7	107	1.20	11.9	1.0	140	4.1	101
	After	462	14.8	43.9	5,900	0	0	55	43	2	23.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29	Before	473	12.8	40.7	5,700	—	—	—	—	—	22.0	17	5	77	0.71	13.9	0.8	144	4.4	110
	After	463	12.6	39.5	4,100	0	0	56	39	5	29.5	30	7	41	0.81	13.7	0.8	138	4.2	110
30	Before	373	11.2	34.4	3,100	—	—	—	—	—	20.0	19	7	74	—	10.8	0.7	138	3.5	105
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
31	Before	410	12.8	38.7	5,200	—	—	—	—	—	19.0	12	3	55	0.20	11.4	0.8	142	4.1	101
	After	399	12.4	36.7	6,200	0	0	51	33	4	17.9	11	4	58	0.31	10.1	0.8	142	4.4	104
32	Before	473	14.9	46.8	10,100	0	0	61	35	4	19.3	17	9	134	1.02	15.9	1.0	140	4.2	104
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
33	Before	511	16.9	53.4	5,900	0	0	54	41	5	18.7	20	12	110	0.96	12.2	0.9	140	4.1	104
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
34	Before	432	12.7	38.3	6,000	0	0	65	32	3	22.0	20	11	79	0.37	9.1	0.9	139	4.2	105
	After	459	13.3	40.6	5,800	—	—	—	—	—	40.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
35	Before	452	13.6	41.9	6,800	—	—	—	—	—	19.3	33	32	102	0.97	15.4	1.1	137	3.9	103
	After	453	13.3	42.3	8,300	—	—	—	—	—	32.0	26	34	109	0.39	13.7	1.1	141	4.3	105
36	Before	383	12.0	36.0	4,900	—	—	—	—	—	30.0	16	8	149	0.27	17.7	0.8	142	3.9	105
	After	376	11.4	35.1	3,700	—	—	—	—	—	29.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
37	Before	532	15.4	48.3	13,600	0	0	67	28	5	19.3	41	28	131	0.25	13.2	1.0	140	4.2	98
	After	537	15.3	48.8	8,000	1	0	58	37	4	28.9	21	45	168	0.38	12.6	0.9	145	4.5	106
38	Before	444	14.5	42.8	5,500	0	0	67	29	4	20.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

• Side effect

い。なお、表中の「-」は検査を施行していないことを意味している。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率等に病的変動はみられなかった。血小板数では、No. 34 で $22.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $40.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ に、No. 35 で $19.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $32.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ に、No. 37 で $19.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $28.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ へと増加の傾向が見られたが、その他の症例では大きな病的変動はみられなかった。

S-GOT, S-GPT については、No. 4 の投与前の S-GOT が 41U であったが、投与後は検査していないため変動の有無は不明であった。No. 7 の S-GPT は 52U とやや高値であるが、投与後の検査結果は 56U で特に変動は認められていない。No. 37 の投与前の S-GOT は 41U で投与後は 21U と正常化した。S-GPT はその逆で、投与前は 28U で投与後は 45U と微増した。その他の症例では特に問題にする程の S-GOT, S-GPT の病的変動はなかった。

AI-Pase に関しても、特に病的変動は見られなかった。

BUN, 血清クレアチニンに関しても特に病的変動は見られなかった。

Na^+ , K^+ , Cl^- などの電解質に関しても特に病的変動は見られなかった。

以上のように、今回の症例では、DL-8280 の投与が直接の原因と思われる各種臨床検査値の病的変動は認められなかった。

V. 副作用

DL-8280 を 38 例に投与して副作用の認められたのは、No. 3, No. 17, No. 20 の 3 例だけであった。その副作用は全身倦怠感、頭重、睡眠障害と嘔気と下痢であった。発現率は 7.9% であった。ショックその他の重篤な副作用は全く認められなかった。

No. 3 は 48 歳、女性、急性中耳炎例で、DL-8280 を 1 回量 200 mg で 2 回内服後、全身倦怠感、頭重、睡眠障害が発現した。いずれも軽度であるが以後の投与を中止した。中止後これらの症状は直ちに軽快している。

No. 17 は 55 歳、女性、慢性中耳炎例で、DL-8280 を 1 日量 600 mg, 3 回分服投与し、3 日目に軽度の下痢が発現したので、5 日間内服後投与を中止した。中止後、下痢は直ちに消失した。5 日間は投与したので、その時点で、臨床効果について判定した。

No. 20 は 58 歳、女性、慢性中耳炎例で、初日に、DL-8280 を 1 回量 200 mg 2 回内服後、嘔気が強く、その日の 3 回目と翌日の内服を中止した。翌々日の朝と昼の 2 回、1 回量 200 mg を内服したところ、再び同程度の

嘔気を生じたため、以後の投与を中止した。中止後、嘔気は直ちに回復している。

No. 3 と No. 20 の DL-8280 の投与期間はいずれも短いため、臨床効果の判定は不明とした。

VI. 考 按

耳鼻咽喉科領域の感染症である急性中耳炎 5 例、慢性中耳炎 17 例、急性外耳炎 1 例、急性副鼻腔炎 1 例、慢性副鼻腔炎 3 例、鼻癌 1 例、急性咽喉頭炎 4 例、慢性咽喉頭炎 1 例、急性扁桃炎の計 38 例に対し、新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である DL-8280 を、1 日量 600 mg ないし 300 mg 経口投与してその臨床効果を検討した。DL-8280 の臨床効果は、著効 11 例、有効 16 例、やや有効 6 例、無効 3 例および不明 2 例で、有効率は 75.0% の成績であった。

今回患者病巣から分離された菌はグラム陽性菌からグラム陰性菌、yeast-like organism に至るまで、多岐にわたっていた。単独感染の 25 例では *Staphylococcus aureus* 12 株が最も多く、*Proteus inconstans* B 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株がこれに続き、残りの菌種はすべて 1 株ずつであった。混合感染の 6 例では 3 菌混合が 2 例で、それぞれ、*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus* sp., *Corynebacterium* sp. が 1 例と、*Streptococcus pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *Neisseria flavescens* が 1 例であった。2 菌混合の 4 例は、*Staphylococcus epidermidis* と yeast-like organism, *Staphylococcus aureus* と *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pyogenes* と *Neisseria subflava*, *Streptococcus sanguis* と *Streptococcus salivarius* の組合せであった。

DL-8280 の MIC は、全菌種と比較した場合でも Fig. 2 に示したように NFLX より 2 管、PPA, NA より 7 管ほどすぐれていた。特に症例数が多く、混合感染を含めると 13 例にも検出された *Staphylococcus aureus* に関しては、すべて MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、そのほとんどが $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で、臨床効果も有効率 84.6% という好成績であった。また、*Staphylococcus epidermidis* 4 株、*Micrococcus* sp. 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株、*Proteus mirabilis* 1 株、*Proteus inconstans* B 2 株、*Neisseria subflava* 1 株については、いずれも MIC が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下ですぐれた抗菌力を示し、*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis* が分離された症例の有効率が 50% であった以外は、すべて有効率は 100% であり、DL-8280 の有用性が示唆された。

各種臨床検査値については、特記すべき病的変動を認めなかった。

DL-8280 の副作用については、全身倦怠感、頭重、睡眠障害の 1 例と嘔気の 1 例と下痢の 1 例であった。

文 献

- 1) DL-8280 概要, 第一製薬株式会社, 1981
- 2) 坂本 裕, 本村美雄, 浦尾弥須子, 廖 東紅: Norfloxacin

cin (AM-715) の急性咽喉頭炎に対する臨床的研究. 医学と薬学 7: 1701~1706, 1982

CLINICAL INVESTIGATION OF DL-8280 IN THE INFECTIONS OF THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

YOSHIO HONMURA, YUTAKA SAKAMOTO, YASUKO URAO and TOKO RYO

Department of Otorhinolaryngology, Kawasaki Municipal Hospital

The clinical effect of DL-8280 was evaluated in 38 cases of the infections of the ear, nose and throat; 5 cases of the acute otitis media, 17 cases of the chronic otitis media, one case of the acute external otitis, one case of the acute sinusitis, 3 cases of the chronic sinusitis, one case of the nasal furuncle, 4 cases of the acute pharyngolaryngitis, one case of chronic pharyngolaryngitis and 5 cases of the acute tonsillitis.

The following results were obtained from the clinical and laboratory studies.

1) The clinical results were excellent in 11 cases, good in 16 cases, fair in 6 cases, poor in 3 cases and unknown in 2 cases. The effect was observed in 75.0% of the patients treated.

2) The isolated organisms were *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *Staphylococcus* sp., *Micrococcus* sp., *Proteus mirabilis*, *Proteus inconstans* B, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Klebsiella oxytoca*, *Neisseria pharyngis*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria subflava* and yeast-like organism.

Clinically good results were obtained in the patients infected with *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus* sp., *Proteus inconstans* B, *Klebsiella oxytoca* and *Neisseria subflava* with the MIC of less than 0.39 μ g/ml of DL-8280.

3) No unfavorable influence was noticed on peripheral blood, liver function, renal function and serum electrolytes by the administration of DL-8280.

4) Side effects were observed in 3 out of 38 cases; malaise, dull headache and insomnia in one case, nausea in one case and diarrhea in one case.

5) From these results, DL-8280 seems to be useful drug in the treatment of the infections of the ear, nose and throat.