

耳鼻咽喉科領域における DL-8280 の基礎的ならびに臨床的検討

村井兼孝・馬場駿吉・木下治二
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

河合 岸

一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

1) 耳鼻咽喉科感染症患者の病巣分離株に対する DL-8280 の MIC を測定したところ、*S. aureus* 12 株と *P. mirabilis* 12 株のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. aeruginosa* 5 株のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

2) DL-8280 を 200 mg 1 回経口投与後の血清中濃度および組織（口蓋扁桃，上顎洞粘膜等）内濃度を測定した。血清中濃度は 30 分 0.79 $\mu\text{g/ml}$ ，60 分 2.07 $\mu\text{g/ml}$ ，90 分 1.89 $\mu\text{g/ml}$ ，120 分 2.47 $\mu\text{g/ml}$ ，240 分 2.02 $\mu\text{g/ml}$ であり，組織内濃度は，口蓋扁桃で 75 分 4.73 $\mu\text{g/g}$ ，85 分 3.78 $\mu\text{g/g}$ ，上顎洞粘膜で 105 分 3.15 $\mu\text{g/g}$ ，125 分 14.0 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 当科および関連施設において実施した臨床治験の成績は，著効 3 例，有効 12 例，やや有効 1 例，無効 3 例で有効率 78.9% であった。全 19 例において副作用は認めなかった。

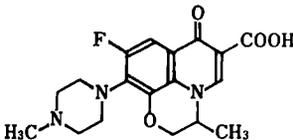
I. はじめに

DL-8280 は，第一製薬研究所において合成されたオキサジン系の合成抗菌剤であり，Fig. 1 に示す構造式を有する。

抗菌スペクトラムは広範囲で，グラム陰性のみならず陽性の好気性菌に対して強い殺菌力を有しており，また嫌気性菌に対しても優れた MIC を示すとされている¹⁾。

今回，本薬剤の提供を受ける機会に恵まれ，耳鼻咽喉科領域における基礎的，臨床的検討を行い若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



II. 抗菌力

標準菌株 7 株と耳鼻咽喉科感染症病巣分離菌株のうち，*Staphylococcus aureus* 12 株，*Staphylococcus epidermidis* 4 株，*Proteus mirabilis* 12 株，*Proteus inconstans* 3 株，*Klebsiella pneumoniae* 2 株，*Escherichia coli* 3 株，*Pseudomonas aeruginosa* 5 株についての MIC を測定しピベミド酸 (PPA) と比較した。測定方法は日本化学療法学会標準法に準じ，ミューラー-ヒントン培地平板上に，スタンプ式菌接種器により 10^6 cells/ml の菌液を接種した。

標準菌株の MIC は Table 1 に示したごとくである。

すなわち *S. aureus* FDA 209P は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ，*E. coli* NIHJ JC-2 は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下，*P. aeruginosa* NCTC 10490 は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であって，いずれの株においても PPA に比しかなり良好な MIC 値を示した。

つぎに，病巣分離菌株についてみると，*S. aureus* 12 株の MIC は Table 2 に示すごとくで 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。また，*S. epidermidis* 4 株 (Table 3) では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に，*P. mirabilis* 12 株 (Table 4) では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に *P. inconstans* 3 株 (Table 5) では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に，それぞれ MIC のピークがあった。その他，*K. pneumoniae* 2 株では Table 6 のように MIC は 0.39 と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり，*E. coli* 3 株 (Table 7) では 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下に，*P. aeruginosa* 5 株 (Table 8) では 1.56

Table 1 MIC of standard strain to DL-8280 and PPA

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml	
	DL-8280	PPA
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.39	6.25
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.39	6.25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.20	3.13
<i>B. subtilis</i> PCI 219	≤ 0.20	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.20	1.56
<i>P. vulgaris</i> MB-838	≤ 0.20	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	25

Table 2 MIC of *S. aureus* to DL-8280 and PPA (12 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	1	7	4							
PPA					1		1	1	8	1

Table 3 MIC of *S. epidermidis* to DL-8280 and PPA (4 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280			1	3						
PPA							2	1	1	

Table 4 MIC of *P. mirabilis* to DL-8280 and PPA (12 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	5	7								
PPA				1	10	1				

Table 5 MIC of *P. inconstans* to DL-8280 and PPA (3 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	1	1		1						
PPA					2	1				

Table 6 MIC of *K. pneumoniae* to DL-8280 and PPA (2 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280		1	1							
PPA					1		1			

Table 7 MIC of *E. coli* to DL-8280 and PPA (3 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	2	1								
PPA				2	1					

Table 8 MIC of *P. aeruginosa* to DL-8280 and PPA (5 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					10^6 cells/ml				
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280			1	3	1					
PPA						2	1	2		

Table 9 Concentration of DL-8280 in serum and tissue

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Dosage (mg)	Serum		Tissue	
					Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/g}$)
1 E. H.	43	F	49	200	60	2.80	75 85	Tonsil 4.70 4.50
					90	2.30		
2 K. H.	17	F	53	200	60	3.16	70 80	Tonsil 6.65 7.10
					90	2.59		
3 S. U.	14	M	45	200	50	1.61	55 63	Tonsil 3.20 2.65
					63	1.53		
4 Y. I.	23	F	42	200	60	0.33	75 85	Tonsil 4.75 3.05
					90	1.15		
5 T. F.	25	F	51	200	70	3.03	105	Maxillary sinus membrane 3.15
					105	3.22		
6 T. F.	25	F	51	200	90	1.49	125	Maxillary sinus membrane 1.40
					128	0.87		
7 T. F.	18	M	66	200	30	0.79	95	Septal cartilage <0.50
					60	2.00		
					120	2.47		
					240	2.02		

$\mu\text{g/ml}$ にそれぞれの MIC のピークがみられた。以上の結果からみて、いずれの菌株においても本剤の MIC 値は、PPA に比べはるかに優位であることがわかった。

III. 組織内濃度

口蓋扁桃摘出術、上顎洞篩骨洞根本手術、鼻中隔彎曲症矯正術施行患者に DL-8280 200 mg を経口投与し、それぞれ口蓋扁桃、上顎洞粘膜、鼻中隔軟骨内濃度さらに適時血清中濃度を bioassay 法にて測定した。すなわち試験菌には *E. coli* Kp 株、検体ならびに原末の希釈には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用い、ミューラーヒントン培地を使用する薄層平板ディスク法により行った。

結果は Table 9 のごとくであり、血清中濃度の平均は 30 分 0.79 $\mu\text{g/ml}$, 50 分 1.61 $\mu\text{g/ml}$, 60 分 2.07 $\mu\text{g/ml}$, 63 分 1.53 $\mu\text{g/ml}$, 70 分 3.03 $\mu\text{g/ml}$, 90 分 1.89 $\mu\text{g/ml}$, 105 分 3.22 $\mu\text{g/ml}$, 120 分 2.47 $\mu\text{g/ml}$, 128 分 0.87 $\mu\text{g/ml}$, 240 分 2.02 $\mu\text{g/ml}$ であり、組織内濃度は口蓋扁桃では 4 例の平均から 55 分 3.20 $\mu\text{g/g}$, 63 分 2.65 $\mu\text{g/g}$, 70 分 6.65 $\mu\text{g/g}$, 75 分 4.73 $\mu\text{g/g}$, 80 分 7.10 $\mu\text{g/g}$, 85 分 3.78 $\mu\text{g/g}$, 上顎洞粘膜では 105 分 3.15 $\mu\text{g/g}$, 125 分 1.40

$\mu\text{g/g}$, 鼻中隔軟骨は 95 分 0.50 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

IV. 臨床成績

急性化膿性中耳炎 1 例, 急性中耳炎 1 例, 急性外耳炎 1 例, 耳癩 1 例, 慢性化膿性中耳炎急性増悪症 7 例, 急性陰窩性扁桃炎 4 例, 急性扁桃炎 1 例, 急性副鼻腔炎 1 例, 上顎洞嚢腫化膿症 1 例, 先天性耳瘻孔化膿症 1 例の計 19 例につき臨床治験を行ったが、その概要は Table 10 のごとくであった。すなわち、本剤 1 回 100~200 mg, 1 日 3 回計 300~600 mg 経口投与で、期間は 3~15 日であった。効果判定については、おおむね以下の基準に従った。

著効: 薬剤投与後 3 日目までに主な自覚症状が消失し、他覚所見に著しい改善がみられたもの

有効: 薬剤投与後 6 日目までに主な自覚症状が消失し、他覚所見の改善がみられたもの

やや有効: 薬剤投与後 7 日を越えた時点で、自覚症状の消失ならびに他覚所見の改善がみられたもの、あるいは、6 日目までに自覚症状は軽減しても他覚所見の改善が十分でないもの

Table 10 Clinical studies of DL-8280

Case	Age Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage			Symptoms and progress	Response	Side effect
				Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)			
1 C.W.	73 F	L) Acute suppurative otitis media	<i>S. aureus</i>	600	4	2.4	otorrhea (#) $\xrightarrow{5\text{days}}$ (-)	Good	(-)
2 S.Y.	30 F	R) Acute otitis media	Not performed	600	3	1.8	otalgia (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-) redness (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-) swelling (+) $\xrightarrow{1\text{day}}$ (-)	Excellent	(-)
3 H.O.	55 M	L) Acute otitis externa	<i>S. aureus</i>	600	5	3.0	otorrhea (#) $\xrightarrow{6\text{days}}$ (-) redness (#) $\xrightarrow{6\text{days}}$ (-)	Good	(-)
4 S.I.	38 F	R) Otofuruncle	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	300	5	1.5	otalgia (#) $\xrightarrow{4\text{days}}$ (-) redness (+) $\xrightarrow{4\text{days}}$ (-) swelling (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-)	Good	(-)
5 S.T.	50 M	L) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	GPR	600	13	7.8	otorrhea (#) $\xrightarrow{9\text{days}}$ (+)	Poor	(-)
6 K.O.	39 F	L) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	<i>Staphylococcus</i>	600	10	6.0	otorrhea (+) $\xrightarrow{10\text{days}}$ (+)	Poor	(-)
7 T.S.	73 F	L) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	600	7	4.2	otorrhea (#) $\xrightarrow{6\text{days}}$ (-)	Good	(-)
8 S.S.	34 S	R) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i> <i>P. inconstans</i>	600	5	3.0	otorrhea (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-) redness (+) $\xrightarrow{6\text{days}}$ (+)	Good	(-)
9 Y.T.	38 F	R) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	<i>P. aeruginosa</i>	600	5	3.0	otorrhea (#) $\xrightarrow{4\text{days}}$ (-) redness (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-)	Good	(-)
10 K.M.	39 M	R) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	<i>S. aureus</i>	600	5	3.0	otorrhea (#) $\xrightarrow{5\text{days}}$ (-)	Good	(-)
11 Y.M.	46 F	R) Chronic suppurative otitis media acute exacerbation	<i>S. epidermidis</i>	600	8	4.8	otorrhea (#) $\xrightarrow{7\text{days}}$ (-) redness (+) $\xrightarrow{4\text{days}}$ (-)	Fair	(-)

Table 10 (Continued)

Case	Age Sex	Diagnosis	Organisms	Dosage			Symptoms and progress	Response	Side effect
				Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)			
12 S.N.	31 M	Acute lacunar tonsillitis	<i>E. aerogenes</i> <i>α-Streptococcus</i>	600	3	1.8	sore throat (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-) pus plugs (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-) redness (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-)	Excellent	(-)
13 Y.H.	38 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i>	600	5	3.0	sore throat (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-) pus plugs (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-) redness (+) $\xrightarrow{5\text{days}}$ (+)	Good	(-)
14 S.S.	39 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>γ-Streptococcus</i>	300	4	1.2	sore throat (#) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-) redness (#) $\xrightarrow{3\text{days}}$ (-) swelling (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-) pus plugs (+) $\xrightarrow{1\text{day}}$ (-)	Excellent	(-)
15 Y.A.	52 F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i>	600	6	3.6	sore throat (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-) redness (+) $\xrightarrow{4\text{days}}$ (-) swelling (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-) pus plugs (+) $\xrightarrow{2\text{days}}$ (-)	Good	(-)
16 U.Y.	43 F	Acute tonsillitis	<i>E. coli</i>	600	4	2.4	sore throat (+) $\xrightarrow{5\text{days}}$ (-) redness (#) $\xrightarrow{5\text{days}}$ (-)	Good	(-)
17 K.K.	27 M	L) Acute paranasal sinusitis	GNR	600	9	5.4	rhinorrhea (#) $\xrightarrow{8\text{days}}$ (-) pain (+) $\xrightarrow{4\text{days}}$ (-)	Good	(-)
18 H.M.	48 M	L) Inflammation of maxillary cyst	Not performed	600	15	9.0	pain (+) $\xrightarrow{10\text{days}}$ (-)	Good	(-)
19 H.I.	27 F	R) Inflammation of congenital aural fistula	<i>B. fragilis</i>	600	9	5.4	pus (#) $\xrightarrow{10\text{days}}$ (+) redness (#) $\xrightarrow{10\text{days}}$ (+) swelling (#) $\xrightarrow{9\text{days}}$ (-)	Poor	(-)

無効：薬剤投与後も主な自覚症状が消失せず他覚所見の改善もみられないもの、あるいは、薬剤投与にもかかわらず自覚症状ならびに他覚所見の悪化したもの

その結果をまとめると Table 11 のように著効3例、有効12例、やや有効1例、無効3例で有効率は78.9%であった。副作用は19例すべてに認められなかった。

V. 考案

DL-8280 は、第一製薬研究所において合成されたオキサジン系の合成抗菌剤で、抗菌スペクトラムは広範囲でグラム陰性菌のみならず陽性の好気性菌に対して強い殺菌力を有しており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すとされている。今回の我々の成績でも *S.*

aureus, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *P. inconstans*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 全株において PPA に比しはるかに優れた抗菌力が証明され、それを裏付けることができた。

血清中濃度および組織内濃度は、前述のように、血清中濃度は30分 0.79 μg/ml, 60分 2.07 μg/ml, 90分 1.89 μg/ml, 120分 2.47 μg/ml, 240分 2.02 μg/ml であり、組織内濃度は口蓋扁桃では75分 4.73 μg/g, 85分 3.78 μg/g, 上顎洞粘膜では105分 3.15 μg/g, 125分 1.40 μg/g であり良好な値を示した。

耳鼻咽喉科感染症に対して DL-8280 を1回 100~200 mg, 1日3回計 300~600 mg, 3~15日間経口投与し、随

Table 11 Clinical results

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute suppurative otitis media		1			1
Acute otitis media	1				1
Acute otitis externa		1			1
Otofuruncle		1			1
Chronic suppurative otitis media acute exacerbation		4	1	2	7
Acute lacunar tonsillitis	2	2			4
Acute tonsillitis		1			1
Acute paranasal sinusitis		1			1
Inflammation of maxillary cyst		1			1
Inflammation of congenital aural fistula				1	1
Total	3	12	1	3	19

床効果を検討したところ著効3例，有効12例，やや有効1例，無効3例で有効率78.9%であり，副作用は，全く認められなかった。

以上のような結果からみて，本剤は当科領域感染症に対し高い有用性をもつ新合成抗菌剤であることがうかが

われた。

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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280
IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

KANETAKA MURAI, SHUNKICHI BABA and HARUJI KINOSHITA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, School of Medicine

TAKASHI KAWAI

Department of Otorhinolaryngology, Ichinomiya City Hospital

From the laboratory and clinical studies on DL-8280, the following results were obtained.

1) Activity of DL-8280 was measured by the plate dilution method on 41 strains isolated from pathological materials in our clinic. The peaks of MIC were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ with *S. aureus* (12 strains) and *P. mirabilis* (12 strains), 1.56 $\mu\text{g/ml}$ with *P. aeruginosa* (5 strains).

2) Tissue (tonsil and sinus membrane) and serum concentration were determined. The mean concentration of DL-8280 200 mg dosing were 0.79 $\mu\text{g/ml}$ (30 minutes after), 2.07 $\mu\text{g/ml}$ (60 minutes after), 1.89 $\mu\text{g/ml}$ (90 minutes after), 2.47 $\mu\text{g/ml}$ (120 minutes after), 2.02 $\mu\text{g/ml}$ (240 minutes after) in serum, 4.73 $\mu\text{g/g}$ (75 minutes after), 3.78 $\mu\text{g/g}$ (85 minutes after) in tonsil and 3.15 $\mu\text{g/g}$ (105 minutes after), 1.40 $\mu\text{g/g}$ (125 minutes after) in sinus membrane.

3) DL-8280 was used clinically in 19 cases of ear, nose and throat infections, and its effective rate was 78.9%. Adverse reaction was not observed.