

## 眼科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討

大石正夫・永井重夫

新潟大学医学部眼科学教室

DL-8280 は, Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA) に類似の化学構造を有しており, グラム陽性菌, 陰性菌に広く抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20 株は  $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  の感受性分布を示した。*P. aeruginosa* は  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  にあり,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に 11 株, 55% があって分布の山をなした。

家兎眼に本剤を  $20 \text{ mg/kg}$  経口投与して, 2 時間後に前房水内へ  $0.34 \mu\text{g/ml}$  の peak 濃度に達し, 6 時間で  $0.02 \mu\text{g/ml}$  であった。peak 時の房血比は 8.95% であった。

臨床的に, *S. aureus*, *S. epidermidis* が主として検出された眼瞼炎, 麦粒腫, 眼瞼膿瘍, 急性結膜炎, 急性涙嚢炎, 角膜潰瘍の計 18 症例に, 本剤を 1 回  $100 \text{ mg}$  または  $200 \text{ mg}$ , 1 日 2 ないし 3 回経口投与して, 著効 1, 有効 14, やや有効 2, 無効 1 の結果がえられた。副作用として, 食思不振, 下痢が各 1 例にみられたが, いずれも投与継続可能で, 投与終了後には消失した。

DL-8280 は第一製薬研究所において開発されたオキサジン系の合成抗菌剤である。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, とくにグラム陽性菌には同系統薬剤よりすぐれた抗菌力を示す点の特長である<sup>1)</sup>。

眼感染症に対する臨床応用のために, 基礎的ならびに臨床的検討を行う機会をえたので, 以下にそれらの成績を報告する。

## I. 実験方法

## 1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株 8 菌種に対する抗菌力 (MIC) を, 日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は Trypto soy broth に一夜培養した菌液 ( $10^8$  cells/ml) を用いた。

## 2. 臨床分離菌株に対する感受性

*Staphylococcus aureus* 20 株, ならびに *Pseudomonas aeruginosa* 20 株に対する本剤の抗菌力を, 前記同様にして測定した。

## 3. 眼内移行

白色成熟家兎 (体重  $2.5 \sim 3.0 \text{ kg}$ ) を用いて, 本剤の眼内移行の動態を検討した。1 回  $20 \text{ mg/kg}$  の本剤粉末を生食水にて懸濁液とし, ネラトンカテーテルを用いて直接胃内に投与した。投与後, 経時的に前房水および血液を採取し, 前房水内および血清中濃度を測定した。さらに前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して, 眼組織内濃度を測定した。測定には, *Escherichia coli* Kp を検定菌とし, ミューラーヒントン寒天培地 (栄研) を用いる薄層平板カップ法により, 検体の希釈ならびに Standard curve 作製には pH 7.0 の Phosphate buffer

solution を用いた。

## 4. 臨床試験

対象症例は, 眼瞼炎 1 例, 外麦粒腫 4 例, 内麦粒腫 3 例, 眼瞼膿瘍 1 例, 急性結膜炎 3 例, 急性涙嚢炎 2 例および角膜潰瘍 4 例の計 18 例である。18 例の内訳は男 8 名, 女 10 名で, 年齢分布は 20 歳から 62 歳であった。これらに本剤を 1 回  $100 \text{ mg}$  または  $200 \text{ mg}$ , 1 日 2 ないし 3 回内服せしめて臨床効果を検討した。

## II. 実験成績

## 1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すとおりである。

DL-8280 の抗菌力は, *Haemophilus aegyptius*  $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ , *Moraxella lacunata*  $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ , *Streptococcus pneumoniae*  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ , *Corynebacterium diphtheriae*  $0.39 \mu\text{g/ml}$ , *Neisseria gonorrhoeae*  $0.2 \mu\text{g/ml}$ , *Streptococcus haemolyticus*  $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ , *Streptococcus viridans*  $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ , *S. aureus*  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa*  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。*S. aureus* 209P は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であった。

この成績から, 本剤は並記の Pipemidic acid (PPA)<sup>2)</sup> および Nalidixic acid (NA)<sup>3)</sup> に比べてグラム陽性, 陰性菌ともに, より強い抗菌力を示すことが明らかになった。

## 2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* (Fig. 1)

DL-8280 は  $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示して, 分布の山は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあり, 10 株 50% がこれ

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organisms	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		DL-8280	PPA	$10^8$ cfu/ml
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.78~1.56	12.5~25	12.5~25
<i>Moraxella lacunata</i>	7	0.2~0.39	6.25~12.5	6.25
<i>S. pneumoniae</i>	8	1.56~6.25	>100	>100
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.39	12.5~50	>100
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.2	1.56	0.78
<i>S. haemolyticus</i>	2	0.39, 1.56	>100	>100
<i>S. viridans</i>	2	0.78, 1.56	>100	>100
<i>S. aureus</i>	4	0.2~0.78	25~50	50~100
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.56, 3.13	12.5, 50	>100
<i>S. aureus</i> 209P	1	0.39	12.5	50

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*

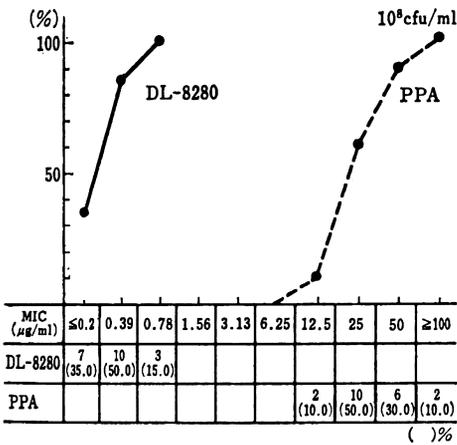


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa*

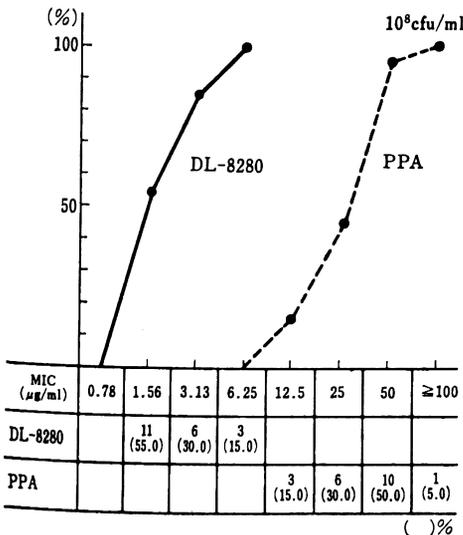
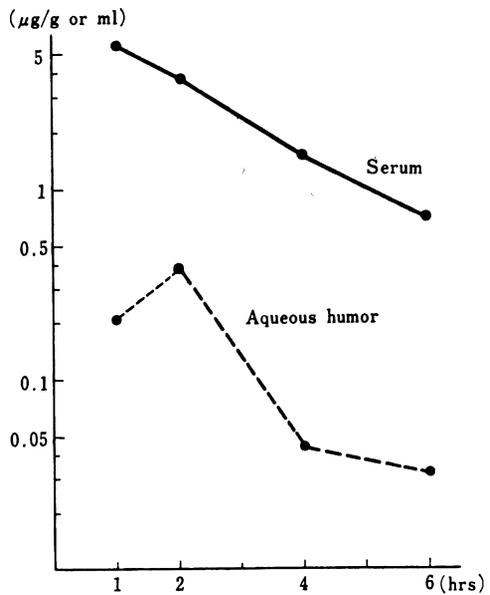


Fig. 3 Aqueous humor and serum levels of DL-8280



Time (hrs)	1	2	4	6
Aqueous humor	0.2	0.34	0.04	0.02
Serum	5.8	3.8	1.4	0.7
A/S ratio (%)	3.44	8.95	2.86	2.86

を占めた。同時に測定した PPA に比べると、数段階低い MIC の分布を示してすぐれた感受性をあらわした。

2) *P. aeruginosa* (Fig. 2)

DL-8280 の MIC は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布して、1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 11 株 55.0% があって分布の山をなして

Fig. 4 Ocular tissue concentration of DL-8280 (rabbit, 20 mg/kg p.o., 2 hrs)

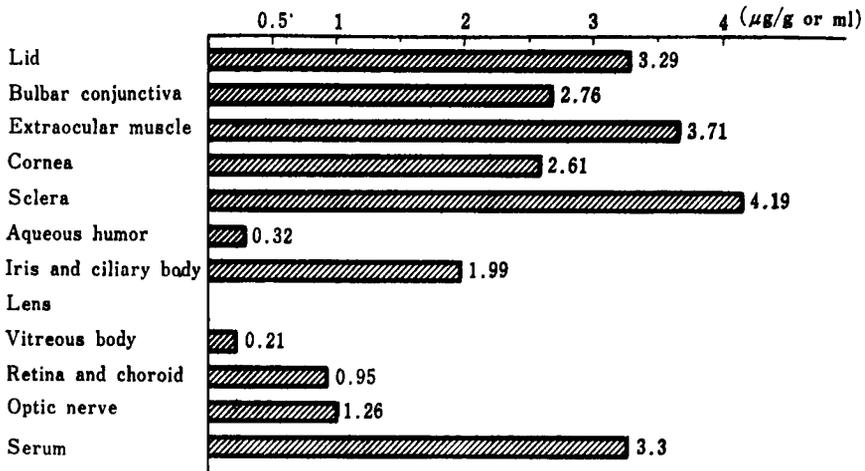


Table 2 Clinical results of DL-8280

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Days of administration	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	55·F	Blepharitis	Both	<i>S. aureus</i>	100×2	5	1.0	+	-
2	46·F	External hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×2	5	1.0	+	-
3	43·F	External hordeolum	OD	GPR	100×2	5	1.0	+	-
4	33·F	External hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	200×2	5	2.0	+	-
5	40·M	External hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	200×2	4	1.6	+	-
6	23·M	Internal hordeolum	OD	GPR	200×2	4	1.6	+	Diarrhea
7	40·F	Internal hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	200×2	5	2.0	+	-
8	37·F	Internal hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	200×2	6	2.4	+	-
9	22·M	Lid abscess	OD	<i>S. epidermidis</i> Anaerobic GPR	200×2	7	2.8	+	-
10	42·M	Acute conjunctivitis	Both	<i>S. aureus</i>	200×2	5	2.0	+	-
11	21·F	Acute conjunctivitis	Both	<i>S. aureus</i>	200×2	5	2.0	+	-
12	56·F	Acute conjunctivitis	OD	Non fermentative GPR	200×2	5	2.0	+	-
13	46·F	Acute dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	200×2	7	2.8	±	-
14	54·M	Acute dacryocystitis	OS	Anaerobic GPC	200×2	7	2.8	+	-
15	57·M	Corneal ulcer	OS	<i>K. oxytoca</i>	200×3 200×2	5 5 } 10	5.0	+	Anorexia
16	20·F	Corneal ulcer	OS	Non fermentative GPR	200×2	7	2.8	±	-
17	62·M	Corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	200×2	7	2.8	±	-
18	30·M	Corneal ulcer	OS	GPR	200×2	7	2.8	-	-

いる。PPA では 12.5~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  にあることから、本剤は PPA に比べて 4, 5 段階低い MIC にあって、きわめてすぐれた抗菌力を示すことが知られた。

### 3. 眼内移行

成績はすべて 2 眼の平均値であらわした。

#### 1) 前房水内濃度

経口投与後の DL-8280 の前房水内移行は Fig. 3 に示すごとくである。

1 時間後には 0.2  $\mu\text{g/ml}$  の移行がみられ、2 時間後に 0.34  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値に達した。以後は比較的はやく減少し 4 時間で 0.04  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後は 0.02  $\mu\text{g/ml}$  であった。同時に測定した血清中濃度は、1 時間後に 5.8  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値に達して以後は漸減し、6 時間後は 0.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。前房水内濃度の血清中濃度に対する比、房血比は、前房水内濃度の peak 時(2 時間)で 8.95% であった。

#### 2) 眼組織内濃度

投与 2 時間後の成績は Fig. 4 のごとくである。

外眼部組織へは比較的良好な移行を示して 3~4  $\mu\text{g/g}$  の濃度が認められた。強膜に 4.19  $\mu\text{g/g}$  と最も高い濃度を示し、以下、外眼筋、眼瞼、球結膜、角膜の順であった。

眼球内部では 0.2~2  $\mu\text{g/g}$  or ml の移行濃度を認め、虹彩毛様体で 1.99  $\mu\text{g/g}$ 、以下、視神経、網脈絡膜、前房水、硝子体の順であった。

すなわち、外眼部組織へは本剤のグラム陽性、陰性菌に対する MIC の大部分を上まわる移行濃度を示し、眼球内部へも菌株によっては有効濃度の移行がみられた。

### 4. 臨床成績

成績は Table 2 に示すとおりである。

症例 1 の眼瞼炎は *S. aureus* が原因菌で、本剤 100 mg 1 日 2 回、5 日間投与で炎症症状は速やかに消褪治癒した。

症例 2~症例 5 は外麦粒腫で、眼瞼の発赤、腫脹と疼痛を訴えた。膿および分泌物から *S. aureus*、*S. epidermidis* および Gram positive rod (GPR) が検出された。本剤 1 日 200 mg または 400 mg 2 回分服で、4 日間または 5 日間に総量 1.0~2.0 g 投与してそれぞれ化膿巣の吸収、治癒がみられた。

症例 6~症例 8 の内麦粒腫も *S. aureus*、*S. epidermidis* および GPR によるものであり、1 日 400 mg 2 回分服で 4~6 日で軽快した。

症例 9 は眼瞼膿瘍で、Anaerobic GPR、*S. epidermidis* の複数菌が検出された。1 日 400 mg 2 回分服、7 日間に 2.8 g を投与して膿瘍は消褪して治癒した。

症例 10~症例 12 は急性結膜炎で、多量の眼脂分泌と

Table 3 Clinical effects of DL-8280

Diagnosis	No. of cases	Effect			
		+	±	-	—
Blepharitis	1	1			
External hordeolum	4	4			
Internal hordeolum	3	3			
Lid abscess	1	1			
Acute conjunctivitis	3	3			
Acute dacryocystitis	2	1	1		
Corneal ulcer	4	1	2	1	
Total	18	1	14	2	1

結膜の高度充血を認めた。*S. aureus*、非発酵菌が検出されたもので、本剤 1 日 400 mg 2 回分服により、いずれも 5 日間投与して結膜の炎症症状の軽減と眼脂の消失がみられた。

症例 13、症例 14 は急性涙囊炎で、涙囊部皮膚の高度の発赤、腫脹がみられ、分泌物からは *S. epidermidis*、Anaerobic gram positive coccus (Anaerobic GPC) が検出された。1 日 400 mg 2 回分服、7 日間に 2.8 g を投与して、1 例に著効、1 例に有効に作用して臨床所見の改善が認められた。

症例 15~症例 18 は角膜潰瘍である。眼痛を伴い、充血と角膜に潰瘍性病巣を認めた。症例 15 では潰瘍部の擦過物から *Klebsiella oxytoca* が検出された。はじめ 1 日 600 mg 3 回分服せしめるに、食思不振を訴えたので 400 mg 2 回分服に減量した。総計 10 日間に 5.0 g を投与し、角膜潰瘍は消褪して有効であった。他の 3 例からは、非発酵菌、*S. epidermidis*、Gram negative rod (GNR) が検出された。1 日 400 mg 2 回分服して、2 例にやや有効、1 例には潰瘍の消失がみられず、他抗生剤に変更した。

以上、全 18 症例の効果を一括表示すると Table 3 のようになる。著効 1、有効 14、やや有効 2 および無効 1 の結果で、著効、有効合わせて 15 例となり、有効率は 83.3% であった。

副作用として、下痢、食思不振が各 1 例にみられた。いずれも投与継続ができて、投与終了後には消失した。

### III. 考 按

DL-8280 は、NA、Piromidic acid、PPA などと近縁の抗菌剤で、Benzoxazine 核を有する新しい合成経口抗菌製剤である。

本剤は *Staphylococcus*、*Streptococcus faecalis*、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Serratia*、*P. aeruginosa*、*Ha-*

*emophilus influenzae*, *N. gonorrhoeae* などのグラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、また嫌気性菌にもすぐれた抗菌力を示すことが知られている<sup>1)</sup>。とくにグラム陽性菌には、既存の同系統薬剤中、もっとも抗菌力がすぐれている点の特長とされる。この点、グラム陽性球菌が原因菌の多くを占める眼感染症に対して、本剤は臨床上有用性の高い経口剤の一つと考えられる。

今回、私どもは本剤を眼感染症に臨床応用する際に必要な基礎的検討を行い、さらに臨床的にその効果を検討した。

それによれば、本剤の抗菌作用の特性から眼感染症の原因菌の主なるグラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示した。また、臨床分離の *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対しては、同系統薬剤の NA<sup>3)</sup>, PPA<sup>2)</sup> に比べてよりすぐれた抗菌力を示すことが確かめられた。第30回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムの全国集計成績<sup>4)</sup>では、臨床分離の *S. aureus* 195 株は DL-8280 の 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に感受性が分布し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  に 129 株 66.2% があって分布の山を示した。また、*P. aeruginosa* 317 株は 0.2~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布して、1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 89 株、3.13  $\mu\text{g/ml}$  に 84 株があり、計 173 株、54.6% がここに集中していた。そしていずれも PPA, NA に比べて数段階低い MIC にあり、すぐれた抗菌力を示すことが報告されている。私どもの検討した結果もほぼ同様の成績であった。

本剤の眼内移行の成績はまだみられない。今回私どもが検討したところによれば、家兎に経口投与して、外眼部組織、眼内部組織とも大部分のグラム陽性球菌、陰性桿菌に対する本剤の MIC を上まわる移行濃度が認められた。

以上、DL-8280 は眼感染症に臨床応用して、抗菌力ならびに眼内移行の結果から十分に臨床効果を期待できるものと考えられた。

臨床的検討は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. oxytoca*,

GNR, 非発酵菌などのグラム陽性菌、陰性桿菌ならびに嫌気性菌が検出された眼膜炎、麦粒腫、眼瞼腫瘍、急性結膜炎、急性涙囊炎、角膜潰瘍の各症例について行われた。軽症例には本剤 1 日 200 mg 2 回分服、中等症以上では 1 日 400 mg 2 回分服、または 1 日 600 mg 3 回分服で投与されて、計 18 症例中、著効 1、有効 14、やや有効 2、無効 1 の結果がえられた。有効率は著効、有効合わせて 15 例、83.3% であった。新薬シンポジウムにおける外科系の臨床成績<sup>4)</sup>では、1 日 200~600 mg 投与量をもっとも多く、その有効率は 80.4~89.3% であり、私どもの眼科領域における成績はこれに類似するものであった。

副作用として、18 症例中、下痢、食思不振が各 1 例にみられたが、投与中止するほどのことはなく減量またはそのまま継続治療が可能であった。新薬シンポジウム<sup>4)</sup>での全 2,856 症例において、副作用発現は 99 例、3.5% で、うち消化器症状がもっとも多くて 2.8% の発現率であり、これまでの同系統薬剤とほぼ同様の傾向であった。

以上、私どもが DL-8280 について基礎的、臨床的検討を行った結果から、本剤は各種細菌による眼感染症に投与して満足すべき効果が期待できる経口用抗菌剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 2) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川 武: 眼科領域における Pipemidic acid の基礎的、臨床的検討。 *Chemotherapy*, 23: 2969~2973, 1975
- 3) 大石正夫, 林 日出人, 周田茂雄: Nalidixic acid (Wintomylon) の眼科的応用。 *Chemotherapy*, 14: 19~23, 1966
- 4) 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

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280 IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI and SHIGEO NAGAI

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

DL-8280, that has similar chemical structure to pipemidic acid (PPA) and nalidixic acid (NA), showed antibacterial effect against both gram positive and negative bacteria. MICs for 20 strains of clinically isolated *S. aureus* and *P. aeruginosa* varied  $\leq 0.2$  to  $0.78 \mu\text{g/ml}$  and  $1.56$  to  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , respectively. The peak MIC for *P. aeruginosa* was  $1.56 \mu\text{g/ml}$  (11 strains, 55% of 20 strains).

DL-8280 in a dose of 20 mg/kg was administered to the rabbits orally and the concentrations in aqueous humor were determined. DL-8280 showed the peak concentration of  $0.34 \mu\text{g/ml}$  at 2 hours following administration and declined to  $0.02 \mu\text{g/ml}$  at 6 hours following administration. The ratio of the aqueous humor concentration at peak time against serum concentration was 8.95%.

Eighteen patients with blepharitis, hordeolum, lid abscess, acute conjunctivitis, acute dacryocystitis or corneal ulcer, which were caused by mainly *S. aureus* or *S. epidermidis*, received orally 100 mg or 200 mg of DL-8280 twice or 3 times a day. DL-8280 was significantly effective in 1 case, effective in 14 cases, fairly effective in 2 cases, but not effective in 1 case. Anorexia and diarrhea were observed in each patient, but the medication was continued and the symptom was disappeared when the medication was terminated.