

呼吸器感染症に対する DL-8280 の臨床的評価

佐藤清紀・小西一樹・西岡きよ・佐藤裕子・丹野恭夫

樋渡奈奈子・井田士朗・滝島 任

東北大学医学部第一内科学教室

オキサジン系合成抗菌剤である DL-8280 を呼吸器感染症 14 例に 1 日量 300~400 mg を投与し、以下の成績を得た。

1) 臨床効果は著効 2 例、有効 3 例、やや有効 5 例、無効 3 例、判定不能 1 例で、有効率は 38.5% であった。

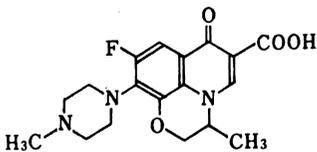
2) 分離された菌に対する菌数減少以上の効果が得られた細菌学的有効率は *P. aeruginosa* 0%, *P. maltophilia* 50%, *P. morganii* 100%, *H. influenzae* 100%, *S. pneumoniae* 0%, *B. catarrhalis* 100% であった。

3) *E. coli* の例は *Candida* に菌交代し、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* が同時に分離された例では、*H. influenzae* は消失したが、*S. pneumoniae* は持続し、また投与前、有意菌が認められなかった例で投与中に *S. pneumoniae* が有意に出現した例が認められた。

4) 副作用としては、心窩部痛、嘔気、食思不振等の消化器症状が 2 例、好酸球増多が 1 例みられた。

DL-8280 は第一製薬株式会社で開発された benzoxazine 骨を有する新合成経口抗菌剤である (Fig. 1)。本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* 等のグラム陰性菌に強い抗菌力を有するのみならず、*Staphylococcus*, *Streptococcus* 等のグラム陽性菌にも抗菌力を有するのが特徴である¹⁾。今回、我々は呼吸器感染症患者に DL-8280 を投与し臨床的検討を試みたのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



対象および方法

Table 1 に示したように呼吸器感染症 14 例を対象とした。年齢は 41~79 歳であり平均年齢は 58 歳、男女比は 11:3 であった。これらの症例はいずれも何らかの基礎疾患を有している。その内訳は慢性化膿性閉塞性気管支炎 5 例、慢性単純性気管支炎 2 例、慢性肺気腫 3 例、気管支拡張症 3 例、肺線維症 1 例であり、いずれも細菌感染によると思われる急性増悪時に本剤を投与した。化学療法を実施する前に喀痰定量培養法で $\geq 10^7$ cfu/ml 検出されたものを起炎菌と判断した。Table 2 に示すように *E. coli* 1 例、*P. aeruginosa* 4 例、*P. maltophilia* 1

例、*B. catarrhalis* 1 例、*P. maltophilia* と *P. morganii* の複数菌感染 1 例、*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の複数菌感染 1 例であった。投与量および投与方法は、1 回 200 mg を 1 日 2 回食後投与したもの 7 例、1 回 100 mg を 1 日 3 回食後投与したもの 7 例である。日数は 2~14 日で総投与量は 0.8~5.6 g であった。

臨床効果の判定は細菌学的効果、臨床症状、検査成績の推移をもとに、以下の基準に基づき判定した。

1) 著効：3 日以内に臨床症状の消失、検査成績の改善傾向を認め、かつ 1 週間以内に起炎菌の消失を認めたもの

2) 有効：7 日以内に臨床症状の消失、検査成績の改善傾向を認め、かつ 1 週間以内に起炎菌の消失を認めたもの

3) やや有効：臨床症状、検査成績の改善に 7 日以上を要し、かつ起炎菌の完全な消失が認められなかったもの

4) 無効：起炎菌の消失が認められず臨床症状、検査成績の改善が 7 日以後にも全く認められなかったもの
なお起炎菌が明らかでない場合は臨床症状および検査成績から上記に準じて判定した。

結果

Table 2 に DL-8280 の治療成績をまとめて示した。症例はすべて慢性呼吸器疾患患者であり、細菌感染による急性増悪が 12 例、急性気管支炎合併が 2 例であった。

Table 1 Summary of DL-8280 treatment list of cases treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Dose (mg/day)	Duration (days)	Total dose (g)	Diagnosis (Underlying disease)
1	74	M	400	4	1.6	Acute exacerbation (Idiopathic pulmonary fibrosis)
2	51	F	400	14	5.6	Acute exacerbation (C.M.O.B.)
3	78	M	300	10	3.0	Acute bronchitis (Chronic pulmonary emphysema)
4	47	M	400	14	5.6	Acute exacerbation (Bronchiectasis)
5	55	M	300	14	4.2	Acute exacerbation (C.M.O.B.)
6	43	M	400	14	5.6	Acute exacerbation (C.M.O.B.)
7	44	F	400	14	5.6	Acute exacerbation (Bronchiectasis)
8	71	M	300	14	4.2	Acute exacerbation (C.M.O.B.)
9	51	M	300	14	4.2	Acute bronchitis (Chronic bronchitis, D.M.)
10	41	M	400	2	0.8	Acute exacerbation (Bronchiectasis)
11	62	F	400	7	2.8	Acute exacerbation (C.M.O.B.)
12	79	M	300	10	3.0	Acute exacerbation (Chronic pulmonary emphysema)
13	79	M	300	14	4.2	Acute exacerbation (Chronic pulmonary emphysema)
14	42	M	300	14	4.2	Acute exacerbation (Chronic bronchitis)

C.M.O.B. : Chronic mucopurulent obstructive bronchitis

著効2例, 有効3例, やや有効5例, 無効3例, 判定不能1例で, 有効率は38.5%であった。起炎菌別にみると *P. aeruginosa* によるものは4例 (Case 4, Case 6, Case 10, Case 11) で, Case 4, Case 6, Case 11 では菌数は不変で症状の改善も認められなかった。Case 10 では消化器症状が強く, 投与2日で中止としたため判定不能とした。*P. maltophilia* が検出された2例 (Case 3, Case 13) では, *P. morganii* との複数菌感染例 (Case 3) でのみ菌消失および速やかな症状の改善が認められたが, Case 13 では本剤の投与によって除菌できなかった。*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の複数菌感染例 (Case 9)

では *H. influenzae* は消失したが, *S. pneumoniae* は本剤投与後も依然として有意に認められた。しかし, 臨床症状, 検査成績の改善が認められ有効とした。Case 1 は *E. coli* 感染による急性増悪例であるが, 投与4日目で *Candida* に菌交代し, 症状悪化した。Case 12 は慢性肺気腫例で *B. catarrhalis* の感染による急性増悪と考えられたが, 菌の消失, 症状の改善が速やかに認められ著効であった。Case 8 は当初, 喀痰培養にて正常細菌叢を呈していたが, *S. pneumoniae* が有意に喀痰に出現するようになった。

Table 3 に DL-8280 投与前後の臨床検査成績を示し

Table 2 Clinical and bacteriological effects of DL-8280 treatment

Case No.	Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
	Before treatment	After treatment			
1	<i>E. coli</i>	<i>Candida</i>	Superinfection	Poor	Epigastralgia Appetite loss
2	Unknown		Unknown	Good	(-)
3	<i>P. morgani</i> <i>P. maltophilia</i>	(-) (-)	Eradicated	Excellent	(-)
4	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Fair	(-)
5	Unknown		Unknown	Good	Eosinophilia
6	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	(-)
7	Unknown		Unknown	Fair	(-)
8	Normal flora	<i>S. pneumoniae</i>	Relapse	Fair	(-)
9	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	(-) <i>S. pneumoniae</i>	Eradicated Unchanged	Good	(-)
10	<i>P. aeruginosa</i>		Unknown	Unknown	Epigastralgia Nausea
11	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	(-)
12	<i>B. catarrhalis</i>	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
13	<i>P. maltophilia</i>	<i>P. maltophilia</i>	Unchanged	Fair	(-)
14	Normal flora	Normal flora	Unknown	Fair	(-)

た。Case 5 で好酸球増多(3→10%)が認められた以外、本剤によると思われる臨床検査異常値は認められなかった。また、Case 1 と Case 10 に心窩部痛、嘔気、食思不振等の消化器症状が認められたが、投与中止にて症状は改善した。

考 察

DL-8280 は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. morgani*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* 等のグラム陰性菌に強い抗菌力を持つのみならず、*Staphylococcus*, *S. faecalis* 等のグラム陽性菌および *B. fragilis* などの嫌気性菌にも抗菌力を有する広い抗菌スペクトラムを持つ合成抗菌剤であり、同系統の薬剤よりもグラム陽性菌に対して抗菌力が優れているのが特徴とされている。今回の検討では *P. maltophilia*, *P. morgani*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対しては満足のいく効果が認められた。しかし、*P. aeruginosa* の3例では菌数減少あるいは消失は認められず、臨床症状も改善しなかった。これらの

症例はいずれも基礎疾患である気管支拡張症、慢性化膿性閉塞性気管支炎による重篤例であり、DL-8280 投与前に Aminoglycoside 系薬剤、第3世代の Cephem 系薬剤が投与されているが、*P. aeruginosa* は消失せず、感染防御機構の破綻が強いと考えられた。Case 1 は本剤投与4日目で *E. coli* から *Candida* に菌交代し、症状悪化しているが、基礎疾患である肺線維症に対してプレドニン 40 mg 投与中であり、菌交代症にプレドニンが影響していることは十分に考えられる。*H. influenzae* と *S. pneumoniae* の複数菌感染例において、*H. influenzae* は消失したが、*S. pneumoniae* は本剤投与後も依然として有意に検出され、また、起炎菌不明例で本剤投与中に *S. pneumoniae* が有意に出現するようになった例も認められた。複数菌感染例の *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC は、1.56 µg/ml であった。DL-8280 の新薬シンポジウム²⁾によれば *S. pneumoniae* の臨床分離株感受性分布は、MIC で 1.56~6.25 µg/ml であり、本剤の1

Table 3 Laboratory findings before and after administration of DL-8280

Case No.	Daily dose (mg)	Total dose (g) {Duration (days)}	Before (B) or After (A)	Peripheral blood				Liver function			Renal function		Urine	
				RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Protein	Glucose
1	400	1.6 {4}	B	478	15.6	45.5	9,700	15	21	46	18	1.3	-	-
			A	496	16.1	46.0	12,200	17	24	56	20	1.3	-	-
2	400	5.6 {14}	B	476	13.2	40.3	4,700	13	8	65	18	1.1	-	-
			A	482	13.3	40.3	6,200	17	16	57	23	1.2	-	-
3	300	3.0 {10}	B	441	14.8	42.7	9,900	22	16	69	13	1.1	-	-
			A	417	14.0	40.5	6,200	17	17	51	10	1.0	-	-
4	400	5.6 {14}	B	513	15.5	46.7	12,200	43	52	98	22	1.5	-	+
			A	574	17.4	52.9	11,900	14	13	119	36	1.9	-	+
5	300	4.2 {14}	B	586	15.3	46.2	9,800	32	23	145	21	1.2	-	-
			A	531	14.2	43.6	11,400	26	22	98	10	1.1	-	-
6	400	5.6 {14}	B	525	15.3	44.6	10,400	18	21	83	9	1.0	-	-
			A	541	15.8	46.0	10,700	19	21	98	10	1.1	-	-
7	400	5.6 {14}	B	451	13.2	40.0	5,600	18	10	70	12	1.0	-	-
			A	415	12.9	37.3	5,900	21	14	70	13	0.9	-	-
8	300	4.2 {14}	B	421	12.6	38.1	9,300	24	21	148	18	1.2	+	-
			A	425	12.6	37.8	6,300	27	17	96	12	1.1	-	-
9	300	4.2 {14}	B	543	15.9	45.7	6,900	20	18	58	11	1.2	-	+
			A	525	15.4	44.3	5,600	31	28	50	16	1.2	-	+
10	400	0.8 {2}	B	506	13.0	39.6	8,200	11	10	78	9	1.0	-	-
			A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	400	2.8 {7}	B	551	16.1	48.1	3,400	21	12	95	13	0.9	-	+
			A	556	16.3	47.7	3,900	20	11	90	11	0.7	-	+
12	300	3.0 {10}	B	417	14.0	40.5	6,200	17	17	51	10	1.0	-	-
			A	421	14.3	40.1	7,700	17	12	55	11	0.9	-	-
13	300	4.2 {14}	B	404	13.2	39.6	8,200	16	18	50	10	0.9	-	-
			A	430	13.9	44.1	9,700	18	20	50	12	1.0	-	-
14	300	4.2 {14}	B	535	16.0	45.1	8,400	16	21	59	16	1.3	-	-
			A	544	16.2	46.1	6,900	21	26	69	18	1.3	-	-

ND : Not done

日 300~400 mg の投与量では不十分な可能性がある。
S. pneumoniae は慢性呼吸器疾患患者の急性増悪の代表的起炎菌の1つといわれており、今回の結果は慢性呼吸器疾患患者の急性増悪に対する本剤の使用に際し、*S. pneumoniae* の動向に注意する必要性を示している。副作用としては、消化器症状を呈したものが2例認められたが、本剤投与の中止にて速やかに改善した。また、臨床検査成績では好酸球増多を呈した1例を除いて、本剤によると考えられる異常値は認められなかった。結論として、DL-8280 は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を持つ経口薬剤として開発されたわけであるが、今回の

検討でも経口薬剤としては満足のできる成績であった。さらに経口薬剤としてのメリットの他に、グラム陰性菌やβ-ラクタマーゼ産生菌が増加しつつある現在、呼吸器感染症、特に慢性呼吸器疾患の細菌感染による急性増悪に際し、本剤の有用性は高いと思われた。

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) 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

CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

SEIKI SATOH, KAZUKI KONISHI, KIYO NISHIOKA, YUKO SATOH, YASUO TANNO,
 NANAKO HIWATARI, SHIROH IDA and TAMOTSU TAKISHIMA
 The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

A new nalidixic acid analog, DL-8280 was applied to 14 patients with respiratory tract infections, and good responses were obtained in 5 of 13 patients (38.5%).

Among the isolated bacteria from sputum, DL-8280 was effective for *H. influenzae*, *P. maltophilia*, *P. morgani* and *B. catarrhalis* but not effective for *P. aeruginosa* and *S. pneumoniae*. One case which was *E. coli* infection was changed to *Candida* by DL-8280.

As the side effects of DL-8280, epigastralgia, nausea and appetiteloos were noted in two cases and eosinophilia was noted in one case.