

慢性気道感染症を中心とした呼吸器感染症に対する DL-8280 の使用経験

林 泉・阿部達也

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

慢性気道感染症を中心とした RTI 19 例に DL-8280 1 日 200~400 mg を 7~14 日間投与した。臨床分離菌 14 株中 13 株が除菌した (除菌率 92.9%)。また、臨床効果は著効 4 例、有効 14 例、やや有効 1 例、無効 0 例であった (有効率 94.7%)。

DL-8280 はオキサジン系の合成抗菌剤であり、フッ素を有することから従来のナリジクス酸などよりスペクトラムがはるかに広く、グラム陽性菌、陰性菌、偏性嫌気性菌などにすぐれた抗菌力を示す。また DL-8280 は bacteriocidal に作用し、MIC と MBC はほとんど一致する¹⁾。

従来この種の抗菌剤は吸収が良くなく、血中および組織内移行もあまり良くないため、RTI には不十分とされていたが、本剤の血中および組織内移行は良くなっており、気道内分布も血中の 1/2 から 2 倍位といわれる。従って慢性気道感染症を中心とした RTI にも臨床効果が期待される。

そこで我々は、慢性気管支炎の急性増悪 10 例を含む 19 例の RTI に本剤を投与しその薬効を検討するとともに、この種の抗菌剤に見られる中枢神経系への副作用の有無を中心に、他の副作用の有無についても十分注意をはらって観察したので報告する。

対 象 (Table 1)

22 歳から 71 歳までの成人で、男性 3 例、女性 16 例、計 19 例である。臨床診断名は急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎の急性増悪 10 例、肺炎 2 例、急性気管支炎と化膿性扁桃腺炎合併 2 例である。基礎疾患を有するものは 10 例で、気管支喘息 3 例、気管支拡張症 3 例、汎細気管支炎 2 例、肺サルコイドーシス 1 例、気管支喘息と気管支拡張症および慢性肝炎の合併したもの 1 例である。

投与方法、投与量および投与期間 (Table 1)

DL-8280 100 mg (3 例は 50 mg) を 1 日 4 回 6 時間毎に経口投与した。投与期間は 7 日間 10 例、12 日間 1 例、14 日間 8 例である。

効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。

著効：起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESR

などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したもの

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの

無効：14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値の改善のまったく見られないもの、あるいは悪化したもの

成 績 (Table 1, Table 2)

臨床分離菌は 14 株あり、*β-Streptococcus* 3 株、*S. aureus* 2 株、*S. viridans* 1 株、*H. influenzae* 1 株、*H. parainfluenzae* 1 株、*E. coli* 2 株、*K. pneumoniae* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株などとなっている。そのうち *S. viridans* の 1 株は菌量の著明減少を示したが消失しなかった。他の 13 株は消失した (除菌率 92.9%)。

臨床効果は著効 4 例、有効 14 例、やや有効 1 例、無効なしであった (有効率 94.7%)。

副 作 用

Rash を来たしたものが 1 例あり、7 日間の投与で中止した。臨床検査値に異常を来たしたものはなかった。また中枢神経系に影響をおよぼしたと思われるものも 1 例もなかった。

考 察

下部気道感染症には抗生剤の血管内投与による治療が多くなされ、ナリジクス酸系、ペニシリン系、セファロスポリン系抗生剤などの経口剤は吸収があまり良くないため、十分な治療成績を得ることはむずかしい。DL-8280 と同系統の薬剤であるノルフロキサシンの場合 RTI 24 例に使用し有効率 82.6% と好成績を得たこともあり²⁾、今回はさらに慢性気道感染症を中心とした RTI に

Table 1 Clinical results of DL-8280 on respiratory tract infection

| Case No. | Name | Age Sex | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose and duration (mg×times×days) | Organism isolated | | Clinical effect | Side effect |
|----------|------|---------|------------------------|--|---|--|------------------------|-----------------|-------------|
| | | | | | | Before | After | | |
| 1 | T.T. | 28 F | Bronchitis | (-) | 50×4×7 | <i>E. coli</i> | (-) | Good | (-) |
| 2 | M.O. | 26 F | Bronchitis | (-) | 50×4×7 | <i>S. viridans</i> (卅) | <i>S. viridans</i> (±) | Good | (-) |
| 3 | S.S. | 46 F | Bronchitis | Sarcoidosis | 100×4×12 | β - <i>Streptococcus</i> | (-) | Excellent | (-) |
| 4 | N.W. | 24 F | Bronchitis Tonsillitis | (-) | 50×4×7 | N.F. | N.F. | Excellent | (-) |
| 5 | H.O. | 56 F | Chr. bronchitis | Asthma bronch. | 100×4×14 | <i>K. pneumoniae</i> | (-) | Good | (-) |
| 6 | F.O. | 68 F | Chr. bronchitis | (-) | 100×4×14 | <i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> | (-) (-) | Good | (-) |
| 7 | K.K. | 57 F | Chr. bronchitis | Asthma bronch. | 100×4×7 | N.F. | N.F. | Good | (-) |
| 8 | K.H. | 23 F | Chr. bronchitis | Bronchiectasis | 100×4×14 | <i>S. aureus</i> β - <i>Streptococcus</i> | (-) (-) | Good | (-) |
| 9 | A.N. | 38 M | Chr. bronchitis | Asthma bronch. Bronchiectasis Chr. hepatitis | 100×4×7 | β - <i>Streptococcus</i> | (-) | Fair | (-) |
| 10 | K.W. | 71 F | Chr. bronchitis | Panbronchiolitis | 100×4×14 | <i>P. aeruginosa</i> | (-) | Good | (-) |
| 11 | K.W. | 71 F | Chr. bronchitis | Panbronchiolitis | 100×4×14 | <i>P. aeruginosa</i> | (-) | Good | (-) |
| 12 | M.T. | 59 F | Pneumonia | (-) | 100×4×14 | N.F. | N.F. | Good | (-) |
| 13 | A.T. | 41 F | Bronchitis | (-) | 100×4×7 | N.F. | N.F. | Excellent | (-) |
| 14 | Y.S. | 22 F | Bronchitis | (-) | 100×4×7 | N.F. | N.F. | Good | (-) |
| 15 | S.K. | 29 M | Bronchitis Tonsillitis | (-) | 100×4×7 | N.F. | N.F. | Good | (-) |
| 16 | M.K. | 69 M | Chr. bronchitis | Bronchiectasis | 100×4×14 | <i>H. influenzae</i> | (-) | Good | (-) |
| 17 | Y.T. | 56 F | Chr. bronchitis | Asthma bronch. | 100×4×7 | N.F. | N.F. | Excellent | (-) |
| 18 | K.H. | 24 F | Chr. bronchitis | Bronchiectasis | 100×4×14 | <i>E. coli</i> | (-) | Good | (-) |
| 19 | K.O. | 58 F | Pneumonia | (-) | 100×4×7 | <i>H. parainfluenzae</i> | (-) | Good | Rash |

N.F. : Normal flora

DL-8280 を使用した。

慢性気道感染症の治療は抗菌剤の気道内分布がある程度良くなければ効果は期待できないため、本剤の投与による検討は観察を十分に行うよう努めた。

肺は血流分布が豊富であり、肺実質への抗菌剤の移行は血中濃度と同じと考えてよいが、気道内へは必ずしも良いとはいえない。血中濃度と気道内濃度の比は、たとえばセフェム系では1~2%であり、抗菌剤の気道内

Table 2 Laboratory findings in patients before and after administration of DL-8280

| Case No. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Eo. (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | ESR (60min) | CRP | GOT | GPT | Al-p | BUN (mg/dl) | Cr. (mg/dl) |
|----------|--------------------------------------|---------------------------|--------------|------------|---|----------------|-----|-----|-----|------|----------------|----------------|
| 1 | 442 | 12,600 | 13.8 | 3 | 30.9 | 28 | +3 | 17 | 11 | 4.9 | 15.3 | 0.8 |
| | 443 | 5,400 | 13.2 | 3 | 21.4 | 9 | - | 16 | 8 | 5.0 | 14.9 | 0.8 |
| 2 | 421 | 9,400 | 13.1 | 0 | 22.2 | 30 | +2 | 25 | 12 | 3.6 | 15.3 | 0.8 |
| | 418 | 4,800 | 13.0 | 1 | 25.3 | 7 | - | 25 | 14 | 3.7 | 16.0 | 0.8 |
| 3 | 479 | 9,300 | 13.2 | 2 | 18.1 | 27 | +3 | 16 | 12 | 4.5 | 10.0 | 0.9 |
| | 470 | 3,900 | 12.9 | 4 | 31.7 | 11 | - | 22 | 7 | 4.5 | 10.1 | 0.8 |
| 4 | 453 | 3,200 | 13.2 | 2 | 16.9 | 67 | +3 | 20 | 11 | 5.6 | 13.3 | 1.0 |
| | 458 | 3,300 | 13.0 | 2 | 18.6 | 18 | - | 21 | 11 | 6.5 | 13.0 | 1.0 |
| 5 | 450 | 8,600 | 13.5 | 1 | 28.0 | 43 | +4 | 19 | 12 | 8.7 | 13.7 | 0.7 |
| | 440 | 5,200 | 13.8 | 0 | 22.2 | 8 | - | 19 | 10 | 8.7 | 12.8 | 0.8 |
| 6 | 376 | 9,200 | 12.8 | 0 | 21.8 | 34 | +2 | 43 | 37 | 5.5 | 13.0 | 0.6 |
| | 361 | 6,000 | 12.4 | 3 | 22.8 | 30 | - | 42 | 28 | 6.0 | 14.0 | 0.6 |
| 7 | 445 | 7,600 | 14.2 | 1 | 25.7 | 18 | +3 | 24 | 19 | 5.9 | 10.4 | 0.8 |
| | 438 | 5,200 | 13.8 | 5 | 27.3 | 10 | - | 23 | 18 | 5.7 | 11.1 | 0.8 |
| 8 | 493 | 7,200 | 12.6 | 1 | 33.7 | 51 | +2 | 36 | 8 | 7.5 | 8.8 | 0.8 |
| | 439 | 5,800 | 11.3 | 0 | 29.6 | 11 | - | 30 | 10 | 7.3 | 8.8 | 0.7 |
| 9 | 553 | 8,400 | 16.7 | 0 | 13.0 | 42 | +3 | 60 | 55 | 9.9 | 14.9 | 1.1 |
| | 582 | 12,400 | 17.5 | 0 | 15.6 | 38 | +4 | 31 | 24 | 8.3 | 13.1 | 1.0 |
| 10 | 516 | 9,300 | 14.3 | 1 | 49.1 | 60 | +3 | 17 | 10 | 5.5 | 13.4 | 0.7 |
| | 447 | 7,600 | 12.8 | 5 | 48.1 | 54 | - | 13 | 15 | 7.7 | 15.7 | 0.5 |
| 11 | 426 | 8,200 | 13.4 | 7 | 39.0 | 70 | +2 | 5 | 4 | 6.2 | 9.0 | 0.6 |
| | 415 | 8,300 | 11.6 | 0 | 38.6 | 24 | +1 | 11 | 10 | 5.7 | 13.4 | 0.7 |
| 12 | 360 | 4,400 | 11.1 | 5 | 28.7 | 50 | +4 | 14 | 13 | 8.8 | 11.6 | 0.8 |
| | 385 | 4,600 | 12.2 | 6 | 29.1 | 8 | - | 13 | 3 | 7.9 | 13.6 | 0.7 |
| 13 | 408 | 18,000 | 12.8 | 0 | 29.3 | 18 | +1 | 26 | 26 | 8.9 | 14.6 | 0.7 |
| | 414 | 5,200 | 13.0 | 0 | 27.5 | 7 | - | 20 | 18 | 7.4 | 15.2 | 0.7 |
| 14 | 498 | 11,500 | 13.1 | 2 | 13.8 | 25 | +3 | 11 | 7 | 4.8 | 8.7 | 0.7 |
| | 463 | 5,200 | 13.8 | 0 | 15.2 | 4 | - | 12 | 8 | 5.1 | 10.0 | 0.7 |
| 15 | 491 | 8,000 | 15.1 | 0 | 24.5 | 17 | +2 | 13 | 13 | 6.5 | 13.3 | 1.0 |
| | 491 | 8,000 | 15.1 | 0 | 24.5 | 8 | - | 20 | 18 | 7.0 | 15.1 | 0.9 |
| 16 | 507 | 9,400 | 15.5 | 1 | 30.0 | 37 | +2 | 14 | 17 | 5.6 | 15.4 | 0.6 |
| | 510 | 4,600 | 15.3 | 0 | 31.3 | 9 | - | 18 | 11 | 5.5 | 15.8 | 0.7 |
| 17 | 443 | 8,600 | 14.3 | 0 | 19.3 | 28 | +2 | 14 | 15 | 7.9 | 15.0 | 0.7 |
| | 432 | 6,200 | 13.8 | 0 | 20.0 | 6 | - | 16 | 17 | 7.7 | 14.1 | 0.7 |
| 18 | 454 | 9,600 | 11.1 | 0 | 35.4 | 57 | +4 | 21 | 10 | 6.9 | 9.9 | 0.6 |
| | 439 | 5,800 | 11.3 | 0 | 29.6 | 11 | - | 23 | 9 | 8.0 | 8.1 | 0.7 |
| 19 | 381 | 9,000 | 11.6 | 2 | 39.8 | 72 | +3 | 12 | 11 | 6.8 | 16.6 | 0.7 |
| | 418 | 6,400 | 12.4 | 0 | 31.0 | 28 | - | 19 | 8 | 6.5 | 16.1 | 0.7 |

Before
After

分布には種類によって差がある。したがって慢性気道感染症での成績は、肺炎などの肺実質の成績より良くないのが普通である。

本剤 100 mg 投与時の血中濃度は最高 2~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、喀痰中最高濃度は 1~2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ との報告があり、400 mg 単回投与で血中最高濃度の 1/2 から 3 倍の喀痰

内濃度を示したとの報告もある¹⁾。

我々の慢性気道感染症を中心とした RTI の有効率で 94.7% を得たことは、本剤の気道内移行がすぐれていることを物語るものと考えられる。これはマクロライド系などと同じ性質のものと考えられ、この薬剤の気道系における薬動力学上の性質には興味がある。

以上のことから中等症以下の単純な RTI には経口投与による外来治療がなされる時代が到来したかの感がある。

この種の抗菌剤は以前から中枢神経系への影響が論じられ、副作用には十分注意を要するが、我々の経験ではめまい、嘔気などを来したものは 1 例もなく、安全性の面でも十分評価できると考える。しかし今後さらに注意を払う必要がある。

広い範囲のスペクトラムで、bacteriocidal な作用が強いため、長期間投与で腸内細菌群への影響も心配されるが、7 日間投与 10 例、12 日間投与 1 例、14 日間投与 8 例でみる限り下痢などの症状も出現せず、全身におよぼす影響は少ないとみられるが、この点についてもさらに観察が必要であろう。

結 語

慢性気道感染症を中心とした RTI 19 例に DL-8280 を 1 回 50~100 mg, 1 日 4 回経口投与を行い著効 4 例、有効 14 例、やや有効 1 例、無効 0 例 (有効率 94.7%) と好成績を得た。

副作用として重篤なものはなく、1 例に rash を来たし 7 日間の投与で中止したが、中枢神経への影響を来したのもなく、腸内細菌群へ影響を来したと思われるものもなく、安全性は高いと思われる。

以上から DL-8280 は中等症以下の肺炎、慢性気道感染症を含む気道感染症に対し外来で治療し得る抗菌剤であると考えられる。

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) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UME, 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
- 3) 林 泉: 呼吸器感染症に対する AM-715 の使用経験. *Chemotherapy* 29 (S-4): 182~187, 1981

CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI and TATSUYA ABE

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical efficacy and safety of DL-8280, a new antimicrobial agent, studied in 19 patients with mainly respiratory tract infection.

The drug was administered at a daily dose of 200~400 mg orally for seven to 14 days.

Clinical responses were excellent in four cases, good in 14 cases and fair in one case, showing an efficacy rate of 94.7%.

Eradication of bacteria was noted in 13 of 14 strains (92.9%).

Rash was seen in one case.