

## DL-8280 の基礎的、臨床的検討

安達正則・村山由美子・河合美枝子・今高國夫・滝塚久志  
 中野昌人・岡山謙一・奥井津二・勝 正孝  
 国立霞ヶ浦病院内科

DL-8280 について基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* の 80% MIC はいずれも 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、Norfloxacin (NFLX) のそれより優れる成績であった。これに対し、グラム陰性菌の 80% MIC はそれぞれ次の通りであった。*Escherichia coli*, *Klebsilla pneumoniae* ではいずれも 0.10  $\mu\text{g/ml}$ , *Proteus* 0.20  $\mu\text{g/ml}$ , *Serratia* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *Citrobacter freundii* 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で、NFLX とほぼ類似する成績であり Pipemidic acid (PPA), Amoxicillin (AMPC) に比べはるかに良好な抗菌力を示した。

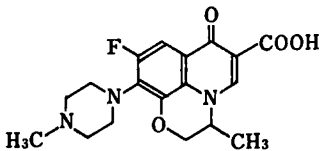
2) 臨床成績：本剤を呼吸器感染症 23 例，尿路感染症 12 例，腸管感染症 6 例の計 41 例に使用した。この結果，著効 6 例，有効 26 例，やや有効ないし無効 8 例，判定不能 1 例であり，有効率は 80% であった。副作用として，下痢・胃部不快感 1 例，食欲不振・口内の苦みを訴えた 1 例およびめまいの 1 例，計 3 例であった。臨床検査値の異常として，S-GOT, S-GPT の上昇 1 例，S-GPT の上昇 1 例，好酸球増多 1 例がみられたが，いずれも軽度であった。

以上のことから本剤は呼吸器感染症，尿路感染症および腸管感染症の治療に優れた効果を示し，有用性のあることが認められた。

DL-8280 は新しく開発された合成抗菌剤で，その構造は Fig. 1 に示す通りである。

今回，われわれは本剤に対する基礎的，臨床的検討を行ったのでその成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



## I. 抗菌力

### 1) 試験方法

本院で分離同定された新鮮な臨床保存株 *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia*, *C. freundii* について本剤の感受性を日本化学療法学会標準法に従い測定し，NFLX, PPA, Cefazolin (CEZ), AMPC のそれと比較検討した。

### 2) 成績

Fig. 2 の MIC 累積曲線に示す通り，*S. aureus* 14 株については， $10^9/\text{ml}$  接種時で，DL-8280 の MIC の 80% は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し，NFLX の 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ，CEZ

の 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC の 12.5  $\mu\text{g/ml}$  よりはるかに優れる成績であった。

*S. faecalis* の 21 株については Fig. 3 に示すごとく，DL-8280 の MIC は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し，AMPC の 0.20~0.39  $\mu\text{g/ml}$  には劣るものの NFLX や CEZ に比べ優れていた。

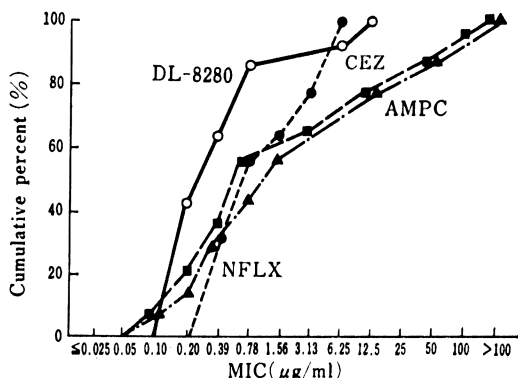
また，グラム陰性菌の *E. coli* 15 株については，Fig. 4 に示すごとく，DL-8280 の MIC は全株 0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し，NFLX と同様の分布を示した。また，PPA では 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$ ，AMPC では 3 株が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で，残りの 7 株は >100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*K. pneumoniae*, *Proteus* については Fig. 5, Fig. 6 に示すごとく，*E. coli* とほぼ同様の傾向を示す成績であった。

Fig. 7 に示すように *Serratia* 12 株については，DL-8280 の MIC は 0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し，80% MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。NFLX では 0.39~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し，80% MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。なお，PPA では 3.13~>100  $\mu\text{g/ml}$ ，80% MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  で，AMPC では全株 >100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*C. freundii* では Fig. 8 に示すごとく，DL-8280 の MIC は 0.05~0.39  $\mu\text{g/ml}$ ，NFLX では  $\leq 0.025$ ~0.10

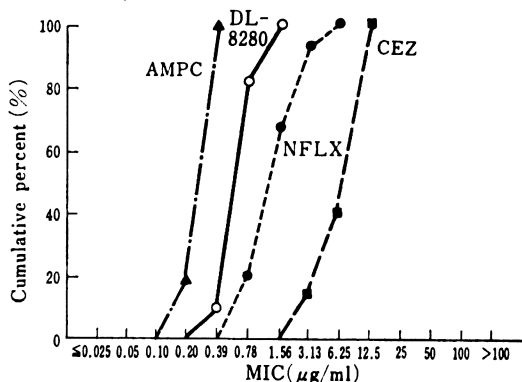
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus*



|         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DL-8280 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 |   |   |   |   |
| NFLX    |   | 4 | 4 | 1 | 2 | 3 |   |   |   |
| CEZ     | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| AMPC    | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 |   |

(Inoculum size: 10<sup>6</sup>/ml)

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis*



|         |   |    |    |   |   |    |  |  |  |
|---------|---|----|----|---|---|----|--|--|--|
| DL-8280 | 2 | 15 | 4  |   |   |    |  |  |  |
| NFLX    |   | 4  | 10 | 6 | 1 |    |  |  |  |
| CEZ     |   |    |    | 3 | 5 | 12 |  |  |  |
| AMPC    | 4 | 17 |    |   |   |    |  |  |  |

(Inoculum size: 10<sup>6</sup>/ml)

μg/ml, PPA では 0.78~1.56 μg/ml に分布し, AMPC では 3.13~>100 μg/ml に分布する成績であった。

II. 臨床的検討

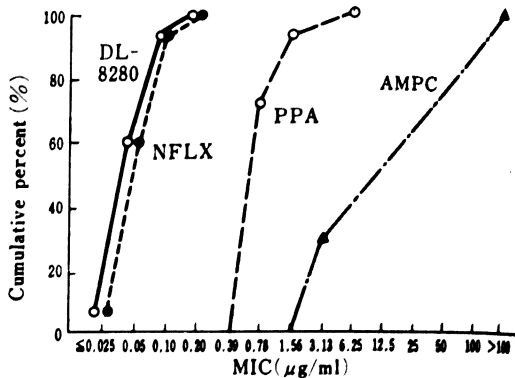
1) 試験方法

昭和56年11月から昭和57年10月までに来院した患者で, 呼吸器感染症23例, 尿路感染症12例, 腸管感染症6例の合計41例を対象として臨床的検討を加えた。

性別は男17例, 女24例で, 年齢は13歳から79歳までであった (Table 1~Table 3)。

DL-8280 は1回100~200 mg, 1日3~4回, 1日量

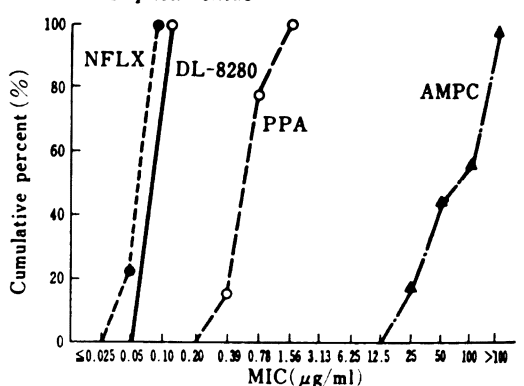
F.g. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli*



|         |   |   |   |    |   |   |  |  |   |
|---------|---|---|---|----|---|---|--|--|---|
| DL-8280 | 1 | 8 | 5 | 1  |   |   |  |  |   |
| NFLX    | 1 | 8 | 5 | 1  |   |   |  |  |   |
| PPA     |   |   |   | 11 | 3 | 1 |  |  |   |
| AMPC    |   |   |   |    |   | 3 |  |  | 7 |

(Inoculum size: 10<sup>6</sup>/ml)

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae*



|         |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| DL-8280 | 13 |    |   |   |   |   |   |   |   |
| NFLX    | 3  | 10 |   |   |   |   |   |   |   |
| PPA     |    |    | 2 | 8 | 3 |   |   |   |   |
| AMPC    |    |    |   |   |   | 2 | 3 | 1 | 5 |

(Inoculum size: 10<sup>6</sup>/ml)

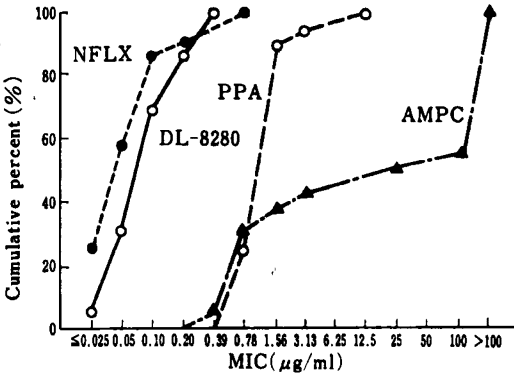
として600 mgを限度として経口投与した。

効果判定は呼吸器感染症では自覚症状, 胸部レ線写真, 検査成績に基づき, 尿路感染症, 腸炎, 赤痢では自覚症状ならびに細菌学的検討をして臨床効果を判定した。

副作用についてはアレルギー性症状, 消化管症状などに留意するとともに肝機能, 腎機能, 血算, 検尿などの変動をチェックした。

また, 本剤無効例の場合, その原因について検討した。

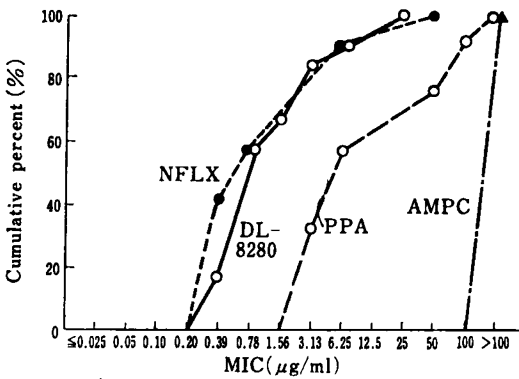
Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus*



|         |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |
|---------|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|
| DL-8280 | 1 | 5 | 7 | 3 | 3 |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |
| NFLX    | 5 | 6 | 5 | 1 | 2 |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |
| PPA     |   |   |   |   |   | 5 | 12 | 1 | 1 |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |
| AMPC    |   |   |   |   |   |   |    |   |   | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 |  |  |  |

(Inoculum size : 10<sup>6</sup>/ml)

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia*



|         |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |   |   |   |  |  |  |    |
|---------|--|--|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|---|---|---|--|--|--|----|
| DL-8280 |  |  | 2 | 5 | 1 | 2 | 1 | 1 |  |  |  |  |   |   |   |  |  |  |    |
| NFLX    |  |  | 5 | 2 |   |   | 4 | 1 |  |  |  |  |   |   |   |  |  |  |    |
| PPA     |  |  |   |   |   |   | 4 | 3 |  |  |  |  | 2 | 2 | 1 |  |  |  |    |
| AMPC    |  |  |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |   |   |   |  |  |  | 12 |

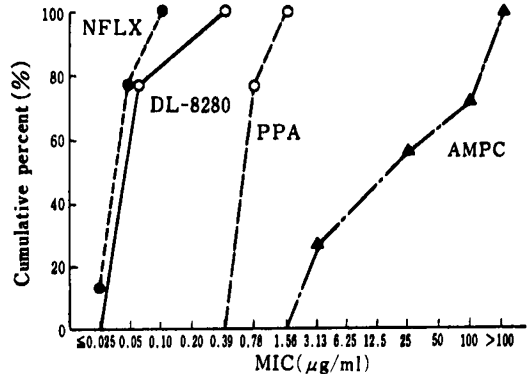
(Inoculum size : 10<sup>6</sup>/ml)

2) 成績

呼吸器感染症のうち肺炎 19 例中 14 例, 気管支拡張症の感染例 4 例中, 有効 2 例で, 呼吸器感染症総合では 23 例中 16 例 69.6% に有効であった (Table 4)。

肺炎の 1 例 (症例 No. 1, 44 歳, 男) は僧帽弁膜症を基礎疾患とし, 心不全状態で入院していたが血痰, 痰量が増加し, 呼吸困難の増強をみたため本剤を 1 日 300 mg 投与した。喀痰検査では *K. pneumoniae* が検出され, その MIC は DL-8280 で 0.10 μg/ml, NFLX 0.05 μg/ml, PPA 3.13 μg/ml, Gentamicin (GM) 0.20 μg/ml

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii*



|         |   |   |   |  |  |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
|---------|---|---|---|--|--|---|---|--|--|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|
| DL-8280 | 6 | 2 |   |  |  |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| NFLX    | 1 | 5 | 2 |  |  |   |   |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| PPA     |   |   |   |  |  | 6 | 2 |  |  |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |
| AMPC    |   |   |   |  |  |   |   |  |  | 2 | 2 | 1 | 2 |  |  |  |  |  |  |

(Inoculum size : 10<sup>6</sup>/ml)

であった。投与 3 日目より痰量が著しく減少し, 5 日目には 1 日量 5 個となった。また, 投与後の細菌検査では菌は陰性化していた。

尿路感染症 11 例では 10 例 90.9% に有効であった (Table 2, Table 4)。

症例 No. 29 は尿培養にて *Citrobacter* を認めたが, 排尿痛, 頻尿などの明確な症状を認めなかったため, 臨床的効果は判定し得なかったが, DL-8280 投与 7 日後には菌は陰性化していた。なお本症例は悪性リンパ腫を基礎にもち, cyclophosphamide, predonisolone, 6-MP を併用した。

尿路感染症 11 例中菌の分離された *E. coli* 7 株, *Citrobacter*, *Klebsiella* 各 1 株の 9 株全例分離菌が消失した。

赤痢 1 例を含む急性腸炎 6 例は全例有効であった (Table 3, Table 4)。

赤痢の 1 例は東南アジアへの旅行者で成田検疫所にて検便 *S. sonnei* を検出し, 当院に入院した症例で, DL-8280 1 回 100 mg 1 日 3 回を 7 日間投与し, 下痢の回数も減少, 菌陰性化した。*S. sonnei* に対する DL-8280 の MIC は 0.05 μg/ml, NFLX 0.05 μg/ml, PPA 1.56 μg/ml, NA 0.78 μg/ml であった。

以上のごとく臨床検討した 41 例中著効 6 例を含む 32 例に有効で, 有効率 80% であった (Table 4)。

無効症例のうち症例 No. 12 の気管支肺炎 (陈旧性肺結核例) では本剤使用前 Josamycin (JM) を 3 日間, さらに Tetracycline (TC) を 10 日間投与したが無効で, 本剤に切りかえたが, 発熱, 嗽, 喀痰量とも軽減せず, さらに, AMPC 1 日 1,000 mg に変更するも症状の改善

Table 1 Clinical results of DL-8280 on RTI

| Case       | Sex<br>Age | Diagnosis<br>(Underlying<br>disease) | Isolated organism                                     |  |       |         | Dose of DL-8280            |                    |                      |                                | Clinical<br>effect | Side effect |
|------------|------------|--------------------------------------|---|--|-------|---------|----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------|-------------|
|            |            |                                      | Before  |  | After |         | Daily dose<br>(mg × times) | Duration<br>(days) | Total<br>dose<br>(g) |                                |                    |             |
|            |            |                                      | Strain  | MIC (µg/ml)                                      |       |         |                            |                    |                      |                                |                    |             |
| 1<br>S.A.  | M<br>44    | Pneumonia                            | <i>K. pneumoniae</i>                                  | DL-8280 0.10<br>NFLX 0.05<br>PPA 3.13<br>GM 0.20 | —     | 100 × 3 | 7                          | 2.1                | Good                 | —                              |                    |             |
| 2<br>M.K.  | F<br>64    | Pneumonia                            |   |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Good                 | —                              |                    |             |
| 3<br>H.S.  | F<br>49    | Pneumonia                            |   |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Fair                 | Diarrhea<br>Stomach discomfort |                    |             |
| 4<br>S.K.  | M<br>35    | Pneumonia                            |   |  |       | 100 × 3 | 7                          | 2.1                | Fair                 | —                              |                    |             |
| 5<br>K.I.  | F<br>17    | Pneumonia                            |   |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Good                 | —                              |                    |             |
| 6<br>N.N.  | F<br>64    | Pneumonia                            |   |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Good                 | —                              |                    |             |
| 7<br>S.S.  | F<br>33    | Pneumonia                            | <i>α-Streptococcus</i> (##)<br><i>Haemophilus</i> (+) |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Good                 | —                              |                    |             |
| 8<br>S.K.  | M<br>72    | Pneumonia                            |   |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Good                 | —                              |                    |             |
| 9<br>M.T.  | F<br>13    | Pneumonia<br>Tonsillitis             |   |  |       | 100 × 3 | 7                          | 2.1                | Good                 | —                              |                    |             |
| 10<br>K.N. | M<br>76    | Pneumonia<br>(Old pulm. TB)          |   |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Fair                 | —                              |                    |             |
| 11<br>T.S. | M<br>67    | Pneumonia                            | <i>Aeromonas</i>                                      |  |       | 200 × 3 | 14                         | 8.4                | Good                 | —                              |                    |             |
| 12<br>S.I. | M<br>43    | Pneumonia<br>(Old pulm. TB)          | <i>α-Streptococcus</i>                                |  |       | 200 × 3 | 7                          | 4.2                | Poor                 | —                              |                    |             |

Table 1 (Continued)

| Case       | Sex<br>Age | Diagnosis<br>(Underlying<br>disease)    | Isolated organism  |  |       | Dose of DL-8280          |                    |                      |           | Clinical<br>effect       | Side effect |
|------------|------------|---|--|--|-------|--------------------------|--------------------|----------------------|-----------|--------------------------|-------------|
|            |            |   | Before   |  | After | Daily dose<br>(mg×times) | Duration<br>(days) | Total<br>dose<br>(g) |           |                          |             |
|            |            |   | Strain   | MIC (μg/ml)  |       |                          |                    |                      |           |                          |             |
| 13<br>S.H. | M<br>69    | Pneumonia<br>(Old pleurisy)             | <i>H. parainfluenzae</i> (##)<br><i>α-Streptococcus</i> (+)                |  | —     | 200×3                    | 7                  | 4.2                  | Excellent | —                        |             |
| 14<br>A.S. | M<br>36    | Bronchitis                              | <i>Haemophilus</i> (+)<br><i>α-Streptococcus</i> (##)                      |  |       | 200×3                    | 7                  | 4.2                  | Good      | —                        |             |
| 15<br>M.Y. | F<br>52    | Bronchitis                              | <i>α-Streptococcus</i> (+)<br><i>Haemophilus</i> (+)<br><i>Candida</i> (+) |  |       | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Poor      | —                        |             |
| 16<br>T.S. | F<br>56    | Bronchitis                              | <i>α-Streptococcus</i> (##)<br><i>Haemophilus</i> (+)                      |  | —     | 100×4                    | 7                  | 2.8                  | Fair      | —                        |             |
| 17<br>H.I. | F<br>33    | Bronchitis                              | <i>α-Streptococcus</i> (##)  |  |       | 100×3                    | 14                 | 4.2                  | Good      | —                        |             |
| 18<br>Y.O. | F<br>46    | Diffuse<br>panbronchiolitis             |  |  |       | 200×3                    | 11                 | 6.6                  | Good      | —                        |             |
| 19<br>M.H. | F<br>27    | Pneumonia<br>(Bronchiectasis)           |  | DL-8280 0.025<br>NFLX 0.025<br>PPA 1.56<br>GM 0.20 | —     | 100×3                    | 10                 | 3.0                  | Excellent | —                        |             |
| 20<br>Y.S. | F<br>60    | Pneumonia<br>(Bronchiectasis)           | <i>H. parainfluenzae</i>   | PIPC (-)<br>CEZ (+)<br>PPA (##)                    |       | 100×3<br>100×3           | 3<br>3             | 1.8                  | Good      | Anorexia<br>Bitter taste |             |
| 21<br>T.M. | F<br>53    | Pneumonia<br>(Bronchiectasis)<br>Asthma |  |  |       | 200×3                    | 16                 | 9.6                  | Excellent | —                        |             |
| 22<br>M.A. | M<br>68    | Pneumonia<br>(Bronchiectasis)           |  |  |       | 200×3                    | 14                 | 8.4                  | Poor      | —                        |             |
| 23<br>S.S. | F<br>52    | Pneumonia<br>(Bronchiectasis)           | <i>α-Streptococcus</i> (##)<br><i>Haemophilus</i> (+)                      |  | —     | 200×3                    | 7                  | 4.2                  | Excellent | Eosino. 2.7→5.9%         |             |

Table 2 Clinical results of DL-8280 on UTI

| Case        | Sex<br>Age | Diagnosis<br>(Underlying<br>disease)                   | Isolated organism  |  |       | Dose of DL-8280          |                    |                      | Clinical<br>effect | Side effect                  |
|-------------|------------|--|--------------------|--|-------|--------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|
|             |            |  | Before             |  | After | Daily dose<br>(mg×times) | Duration<br>(days) | Total<br>dose<br>(g) |                    |                              |
|             |            |  | Strain             | MIC (μg/ml)  |       |                          |                    |                      |                    |                              |
| 24<br>T. T. | F<br>69    | Cystitis   |                    |  |       | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 25<br>M. O. | F<br>73    | Cystitis<br>(Hypertension)                             | <i>E. coli</i>     | PPA<br>SBPC<br>CEZ<br>(+)<br>(#)<br>(#)                      | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 26<br>Y. E. | F<br>27    | Pyelonephritis   | <i>E. coli</i>     | DL-8280<br>NFLX<br>PPA<br>GM<br>0.10<br>0.10<br>1.56<br>0.39 | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 27<br>I. S. | M<br>54    | Pyelonephritis   | <i>E. coli</i>     | DL-8280<br>NFLX<br>PPA<br>GM<br>0.05<br>0.05<br>1.56<br>0.39 | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Excellent          | —                            |
| 28<br>T. I. | F<br>67    | Cystitis<br>(Chr. arth.<br>rheumatism<br>Hypertension) | <i>E. coli</i>     |  | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 29<br>M. F. | M<br>79    | Cystitis<br>(Malign. lymphoma)                         | <i>Citrobacter</i> | DL-8280<br>NFLX<br>PPA<br>GM<br>0.39<br>0.10<br>1.56<br>0.39 | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Uneval-<br>uable   | S-GPT 20→68U                 |
| 30<br>M. I. | M<br>65    | Cystitis<br>(Cerebral<br>infarction)                   | <i>Klebsiella</i>  | DL-8280<br>NFLX<br>PPA<br>GM<br>0.10<br>0.10<br>1.56<br>0.39 | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 31<br>T. I. | F<br>68    | Cystitis   |                    |  |       | 100×3                    | 5                  | 1.5                  | Fair               | —                            |
| 32<br>F. K. | M<br>49    | Cystitis   |                    |  |       | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 33<br>K. K. | M<br>75    | Cystitis   | <i>E. coli</i>     |  | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | S-GOT 15→46U<br>S-GPT 25→87U |
| 34<br>C. I. | F<br>67    | Cystitis   | <i>E. coli</i>     |  | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |
| 35<br>Y. H. | F<br>72    | Cystitis   | <i>E. coli</i>     |  | —     | 100×3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | —                            |

Table 3 Clinical results of DL-8280 on colitis

| Case       | Sex<br>Age | Diagnosis<br>(Underlying<br>disease) | Isolated organism   |   |       | Dose of DL-8280            |                    |                      | Clinical<br>effect | Side<br>effect |
|------------|------------|--------------------------------------|---|---|-------|----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------|
|            |            |                                      | Before  |   | After | Daily dose<br>(mg X times) | Duration<br>(days) | Total<br>dose<br>(g) |                    |                |
|            |            |                                      | Strain  | MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )                     |       |                            |                    |                      |                    |                |
| 36<br>H.M. | F<br>49    | Colitis                              | <i>E. coli</i>  |   | -     | 100 X 4                    | 7                  | 2.8                  | Good               | Vertigo        |
| 37<br>H.K. | M<br>20    | Colitis                              | <i>V. parahaemolyticus</i><br><i>Klebsiella</i><br><i>Citrobacter</i> |   | -     | 100 X 3                    | 7                  | 2.1                  | Good               | -              |
| 38<br>K.F. | F<br>18    | Colitis                              | <i>E. coli</i> (H)  |   | -     | 200 X 3                    | 7                  | 4.2                  | Good               | -              |
| 39<br>S.S. | M<br>20    | Colitis                              | <i>E. coli</i> (+)<br><i>S. faecalis</i> (+)                          | DL-8280 0.10<br>PPA 1.56<br>DL-8280 1.56<br>PPA 100 | -     | 200 X 3                    | 12                 | 7.2                  | Good               | -              |
| 40<br>M.F. | M<br>37    | Colitis                              |   |   | -     | 100 X 4                    | 7                  | 2.8                  | Excellent          | -              |
| 41<br>K.K. | M<br>47    | Shigellosis                          | <i>S. sonnei</i>  | DL-8280 0.05<br>NFLX 0.05<br>PPA 1.56<br>NA 0.78    | -     | 100 X 4                    | 7                  | 2.8                  | Good               | -              |

Table 4 Clinical efficacy of DL-8280 in medical infections

| Diagnosis | Excellent  | Good        | Fair<br>Poor | % Unevaluable | % of success |
|-----------|------------|-------------|--------------|---------------|--------------|
|           |            |             |              |               |              |
| RTI       | 4          | 10          | 5            |               | 70           |
|           |            | 2           | 2            |               |              |
| UTI       | 1          | 8           | 1            | 1             | 91           |
|           |            | 1           | 1            |               |              |
| GITI      | 1          | 4           |              |               | 100          |
|           |            | 1           | 1            |               |              |
| Total     | 6<br>(15%) | 26<br>(65%) | 8<br>(20%)   | 1             | 80           |

Table 5 Laboratory findings before and after administration of DL-8280

| Case No. | Before or after treatment | RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ ) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | Eosino. (%) | Baso. (%) | Neutro. (%) | Lympho. (%) | Mono. (%) | Plate. ( $10^9/\text{mm}^3$ ) | S-GOT (U) | S-GPT (U) | Al-Pase (U) | T-Bil. (mg/dl) | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) | Na <sup>+</sup> (mEq/L) | K <sup>+</sup> (mEq/L) | Cl <sup>-</sup> (mEq/L) |
|----------|---------------------------|----------------------------|-----------|--------|-------------------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------------------------|-----------|-----------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1        | Before                    | 464                        | 12.4      | 41.4   | 5,900                   | 2.0         | 1.0       | 64.3        | 21.8        | 6.6       | 14.0                          | 22        | 15        | 88          | 1.8            | 18          | 1.1           | 138                     | 4.2                    | 100                     |
|          | After                     | 519                        | 14.1      | 46.5   | 5,300                   | 2.0         | 1.5       | 55.7        | 32.5        | 5.4       | 28.5                          | 20        | 16        | 85          | 1.8            | 13          | 1.0           |                         |                        |                         |
| 2        | Before                    | 409                        | 13.0      | 38.1   | 4,700                   | 1.8         | 0.2       | 58.2        | 32.2        | 2.3       | 11.8                          | 27        | 13        | 69          | 0.4            | 6           | 0.8           | 140                     | 3.9                    | 102                     |
|          | After                     | 384                        | 11.7      | 37.2   | 5,100                   | 4.1         | 0.3       | 58.6        | 30.2        | 1.1       | 16.6                          | 18        | 7         | 59          | 0.5            | 10          | 0.7           |                         |                        |                         |
| 3        | Before                    | 505                        | 15.3      | 49.0   | 9,700                   | 14.8        | 1.4       | 55.0        | 20.4        | 3.7       | 31.6                          | 20        | 14        | 80          | 0.4            | 7           | 0.7           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 487                        | 15.2      | 50.5   | 10,200                  | 25.0        | 1.0       | 44.0        | 26.0        | 4.0       | 33.4                          | 17        | 8         | 71          | 0.5            | 9           | 0.5           |                         |                        |                         |
| 5        | Before                    | 533                        | 15.7      | 51.8   | 8,700                   | 1.5         | 0.7       | 66.2        | 17.1        | 24.6      | 24.6                          | 33        | 32        | 14.1        | 0.4            | 9           | 0.9           | 142                     | 4.6                    | 106                     |
|          | After                     | 519                        | 15.0      | 48.0   | 6,300                   | 2.1         | 1.0       | 58.8        | 28.9        | 2.9       | 22.6                          | 22        | 22        | 12.8        | 0.4            | 11          | 0.9           | 141                     | 4.3                    | 104                     |
| 6        | Before                    | 424                        | 13.2      | 40.6   | 8,500                   | 0.6         | 0.2       | 69.3        | 19.8        | 4.1       | 24.9                          | 27        | 21        | 132         |                | 15          | 1.0           | 141                     | 3.2                    | 100                     |
|          | After                     | 401                        | 12.8      | 31.9   | 7,500                   | 0.6         | 0.4       | 67.9        | 21.5        | 5.6       | 24.5                          | 21        | 13        | 107         |                | 18          | 1.1           |                         |                        |                         |
| 7        | Before                    | 407                        | 12.9      | 37.9   | 3,700                   | 0.1         | 0.2       | 73.6        | 17.7        | 5.5       | 17.3                          | 24        | 12        | 67          | 0.3            | 9           | 0.7           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 377                        | 10.2      | 33.5   | 5,500                   | 0.4         | 0.2       | 63.5        | 25.5        | 2.4       | 20.2                          | 19        | 18        | 59          | 0.4            | 13          | 0.7           |                         |                        |                         |
| 8        | Before                    | 475                        | 15.4      | 52.7   | 7,800                   | 0.2         | 1.0       | 68.5        | 23.1        | 1.2       | 22.5                          | 53        | 36        | 115         | 0.7            | 17          | 1.2           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 451                        | 14.5      | 47.0   | 8,400                   | 2.0         | 1.8       | 60.9        | 28.5        | 0.9       | 23.9                          | 31        | 20        | 78          | 0.9            | 11          | 1.2           |                         |                        |                         |
| 11       | Before                    |                            |           |        |                         |             |           |             |             |           |                               | 55        | 125       | 290         | 0.6            | 24          | 1.1           |                         |                        |                         |
|          | After                     |                            |           |        |                         |             |           |             |             |           |                               | 11        | 51        | 97          | 1.1            | 21          | 1.1           |                         |                        |                         |
| 13       | Before                    | 430                        | 14.1      | 42.6   | 3,400                   | 0.5         | 0.6       | 55.6        | 30.5        | 7.5       |                               | 34        | 14        | 47          | 0.3            | 19          | 0.7           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 406                        | 13.5      | 39.6   | 5,500                   |             |           |             |             |           |                               | 27        | 22        | 58          | 0.4            | 14          | 0.8           |                         |                        |                         |
| 14       | Before                    | 542                        | 16.1      | 47.5   | 6,200                   | 2.7         | 0.6       | 61.5        | 27.0        | 0.9       | 17.1                          | 20        | 30        | 63          | 0.5            | 14          | 1.1           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 515                        | 15.3      | 45.2   | 4,600                   | 4.3         | 0.6       | 51.2        | 37.8        | 1.0       | 15.4                          | 28        | 19        | 61          | 0.6            | 13          | 0.9           |                         |                        |                         |
| 17       | Before                    | 386                        | 12.3      | 37.1   | 4,900                   | 0.4         | 0.5       | 59.7        | 33.0        | 6.9       | 18.6                          | 32        | 19        | 48          | 0.3            | 8           | 0.7           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 364                        | 12.2      | 36.7   | 6,400                   | 0.7         | 0.6       | 63.3        | 29.4        | 5.7       | 17.5                          | 27        | 36        | 46          | 0.5            | 8           | 0.6           |                         |                        |                         |
| 18       | Before                    | 472                        | 14.3      | 43.9   | 3,500                   | 0.3         | 0         | 54.4        | 34.2        | 9.0       | 11.4                          | 37        | 20        | 52          | 0.2            | 10          | 0.9           | 140                     | 3.9                    | 102                     |
|          | After                     | 471                        | 13.6      | 48.3   | 3,200                   | 0.8         | 0         | 52.6        | 36.2        | 8.2       | 19.9                          | 21        | 15        | 52          | 0.5            | 12          | 1.1           |                         |                        |                         |
| 19       | Before                    | 489                        | 10.9      | 39.8   | 9,700                   | 0.6         | 0.4       | 75.8        | 16.0        | 1.0       | 19.3                          | 21        | 5         | 63          | 0.5            | 8           | 0.6           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 441                        | 10.8      | 36.1   | 3,800                   |             |           |             |             |           |                               | 14.8      | 22        | 7           | 59             | 0.3         | 7             | 0.7                     |                        |                         |
| 21       | Before                    | 426                        | 12.9      | 41.2   | 21,100                  | 0           | 0         | 87.0        | 9.0         | 4.0       | 45.2                          | 17        | 14        | 161         | 0.2            | 23          | 0.7           | 144                     | 4.3                    | 99                      |
|          | After                     | 399                        | 12.4      | 34.9   | 7,400                   | 0.4         | 0.1       | 65.7        | 26.5        | 1.0       | 32.2                          | 19        | 10        | 142         | 0.4            | 14          | 0.9           | 142                     | 5.0                    | 99                      |
| 22       | Before                    | 386                        | 11.7      | 40.3   | 8,700                   | 0.6         | 0.3       | 71.5        | 15.5        | 0.7       | 24.3                          | 23        | 6         | 94          | 0.6            | 7           | 0.5           | 137                     | 3.0                    | 94                      |
|          | After                     | 365                        | 11.4      | 36.5   | 7,300                   | 0.2         | 0.7       | 60.6        | 25.9        | 1.1       | 31.3                          | 14        | 13        | 79          | 1.0            | 9           | 0.7           |                         |                        |                         |



Table 5 (Continued)

| Case No. | Before or after treatment | RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> ) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | Eosino. (%) | Baso. (%) | Neutro. (%) | Lympho. (%) | Mono. (%) | Plate. (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | S-GOT (U) | S-CPT (U) | Al-Pase (U) | T-Bil. (mg/dl) | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) | Na <sup>+</sup> (mEq/L) | K <sup>+</sup> (mEq/L) | Cl <sup>-</sup> (mEq/L) |
|----------|---------------------------|---|-----------|--------|-------------------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-----------|--|-----------|-----------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| 23       | Before                    | 453                                     | 13.2      | 41.5   | 5,300                   | 2.7         | 0.8       | 63.8        | 26.1        | 3.9       | 25.4                                       | 20        | 7         | 7.8         | 0.5            | 10          | 0.7           | 142                     | 4.4                    | 101                     |
|          | After                     | 436                                     | 13.1      | 39.9   | 5,600                   | 5.9         | 1.0       | 48.0        | 41.0        | 2.9       | 23.2                                       | 19        | 8         | 8.0         | 0.4            | 16          | 0.9           | 145                     | 4.6                    | 108                     |
| 24       | Before                    | 467                                     | 14.5      | 44.1   | 5,700                   | 0.8         | 2.4       | 52.1        | 40.0        | 2.7       | 23.1                                       | 20        | 7         | 80          | 1.0            | 16          | 0.8           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 467                                     | 14.3      | 42.1   | 4,900                   | 1.1         | 2.2       | 48.0        | 43.1        | 2.6       | 21.7                                       | 25        | 10        | 70          | 0.8            | 18          | 0.6           | 143                     | 4.0                    | 109                     |
| 25       | Before                    | 420                                     | 13.0      | 39.8   | 6,000                   | 0.4         | 1.5       | 39.3        | 47.9        | 0.8       | 28.1                                       | 36        | 13        | 75          | 0.4            | 18          | 1.1           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 393                                     | 12.2      | 38.1   | 5,900                   |             |           |             |             |           |  | 40        | 12        | 69          | 0.4            | 17          | 1.1           |                         |                        |                         |
| 26       | Before                    | 418                                     | 12.9      | 39.6   | 7,800                   | 7.9         | 1.0       | 54.6        | 31.1        | 4.7       | 25.1                                       | 25        | 21        | 58          | 0.2            | 8           | 0.6           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 419                                     | 13.3      | 41.2   | 5,000                   | 5.8         | 0.8       | 63.8        | 19.9        | 7.3       | 20.9                                       | 18        | 10        | 51          | 0.2            | 9           | 0.6           |                         |                        |                         |
| 27       | Before                    | 424                                     | 14.2      | 43.0   | 18,300                  |             |           |             |             |           | 27.2                                       |           |           |             |                |             |               |                         |                        |                         |
|          | After                     | 408                                     | 13.7      | 39.4   | 5,000                   | 0.2         | 0.6       | 65.6        | 25.1        | 2.3       | 30.5                                       | 28        | 46        | 69          | 0.4            | 10          | 1.0           |                         |                        |                         |
| 28       | Before                    | 394                                     | 9.5       | 31.9   | 8,800                   | 0.8         | 0.7       | 75.8        | 12.7        | 4.2       | 32.8                                       | 14        | 4         | 84          | 0.3            | 36          | 1.1           | 145                     | 4.4                    | 108                     |
|          | After                     | 381                                     | 9.3       | 30.9   | 9,200                   | 0.3         | 0.5       | 74.5        | 14.0        | 5.6       | 43.6                                       | 18        | 8         | 112         | 0.2            | 22          | 1.0           | 143                     | 4.4                    | 103                     |
| 29       | Before                    | 405                                     | 11.9      | 37.3   | 9,600                   | 0           | 0.2       | 71.1        | 19.1        | 5.2       | 34.6                                       | 34        | 20        | 105         | 0.9            | 51          | 1.2           | 141                     | 4.7                    |                         |
|          | After                     | 335                                     | 8.9       | 27.8   | 3,000                   | 1.3         | 1.1       | 72.8        | 15.4        | 3.8       | 21.4                                       | 27        | 68        | 93          | 0.3            | 15          | 1.0           |                         |                        |                         |
| 30       | Before                    | 441                                     | 14.9      | 47.9   | 7,700                   | 0.9         | 0.6       | 56.8        | 21.7        | 5.6       | 21.9                                       | 19        | 13        | 85          | 1.3            | 36          | 1.1           | 139                     | 4.2                    | 104                     |
|          | After                     | 425                                     | 13.3      | 40.1   | 5,700                   | 5.0         | 2.0       | 48.0        | 43.0        | 2         | 21.3                                       | 29        | 34        | 63          | 0.5            | 16          | 1.0           | 142                     | 4.4                    | 103                     |
| 31       | Before                    | 328                                     | 10.4      | 28.1   | 4,100                   | 2.0         | 1.2       | 55.6        | 34.6        | 1.9       | 10.3                                       | 23        | 6         | 44          | 0.3            | 16          | 0.7           | 144                     | 4.2                    | 110                     |
|          | After                     | 388                                     | 12.0      | 35.7   | 4,900                   |             |           |             |             |           | 11.8                                       | 29        | 12        | 53          | 0.4            | 14          | 1.0           |                         |                        |                         |
| 33       | Before                    | 352                                     | 10.7      | 33.7   | 5,100                   | 1.8         | 0.6       | 67.9        | 23.1        | 4.3       | 20.6                                       | 15        | 25        | 110         | 0.3            |             |               |                         |                        |                         |
|          | After                     | 360                                     | 11.5      | 33.4   | 4,900                   | 1.3         | 0.8       | 69.1        | 23.2        | 3.2       | 16.2                                       | 46        | 57        | 111         | 0.4            |             |               |                         |                        |                         |
| 35       | Before                    | 379                                     | 10.0      | 35.9   | 8,300                   | 2.7         | 0.5       | 69.5        | 22.4        | 4.2       | 31.7                                       | 27        | 16        | 60          | 0.3            | 15          | 1.0           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 394                                     | 11.3      | 37.4   | 8,600                   | 3.6         | 0.6       | 55.9        | 29.9        | 4.4       | 31.0                                       | 24        | 12        | 64          | 0.6            | 15          | 0.9           |                         |                        |                         |
| 39       | Before                    | 521                                     | 16.4      | 52.2   | 7,600                   | 0.2         | 0.5       | 66.1        | 22.0        | 15.8      | 16.6                                       | 44        | 81        | 83          | 0.8            | 19          | 1.6           | 138                     | 3.6                    | 101                     |
|          | After                     | 491                                     | 15.3      | 48.1   | 6,200                   | 2.6         | 1.1       | 43.5        | 46.8        | 4.7       | 22.1                                       | 30        | 46        | 66          | 0.6            | 10          | 1.4           | 142                     | 4.0                    | 105                     |
| 40       | Before                    | 478                                     | 15.1      | 49.2   | 16,200                  | 0.4         | 0.6       | 81.0        | 7.3         | 6.4       | 32.8                                       | 26        | 15        | 120         | 1.2            | 14          | 1.3           |                         |                        |                         |
|          | After                     | 469                                     | 15.1      | 47.6   | 9,600                   |             |           |             |             |           | 36.0                                       |           |           |             |                |             |               |                         |                        |                         |
| 41       | Before                    | 508                                     | 15.9      | 48.5   | 5,900                   | 0.3         | 0.2       | 65.6        | 20.3        | 0.9       | 15.9                                       | 24        | 18        | 102         | 0.7            | 13          | 0.6           | 140                     | 4.6                    | 102                     |
|          | After                     | 539                                     | 16.4      | 50.0   | 6,100                   | 0.7         | 0.2       | 65.6        | 21.1        | 0.7       | 18.7                                       | 30        | 44        | 159         | 1.0            | 16          | 0.9           | 142                     | 4.3                    | 1.5                     |

がみられなかった。

症例 No. 22 は気管支拡張症の症例で、近医にて JM, TC を投与され一時解熱するも再び発熱し、当院に受診した。DL-8280 1日 600 mg, 1週間投与するも嗽、喀痰量、呼吸困難、チアノーゼ、胸部レ線所見ともに改善しなかったため、AMPC, Cefmetazole (CMZ) 併用に切りかえ着効をみた。

症例 No. 31 の尿路感染症の例では、本剤 1日 300 mg 5日間投与し、頻尿、残尿感とも改善傾向を示したが、再び排尿困難、熱感を訴え、Cefatrizine (CFT) を 1日 1.0 g 投与するも不変であった。なお、尿培養はいずれも陰性であった。

### 3) 副作用および臨床検査値異常

副作用として下痢および胃部不快感を訴えた 1例、食欲不振と口内の苦みを訴えた 1例およびめまいを訴えた計 3例を認めた。

症例 No. 20 は気管支拡張症の 60歳の女性で本剤 1日 300 mg 3日間投与したところ口内の苦みを訴えた。さらに、同量を投与したところ、2日目に口内の苦みを訴え、投与を中止した。

めまいの 1例 (症例 No. 36) は 49歳の大腸炎の女性で、本剤 1日 400 mg を投与したところ、1日目に軽度のめまいを訴えたので投与を中止した。下痢の症状は改善傾向を示したが、1週間後再び下痢および腹痛を訴えたので、再び本剤を 1日 400 mg 投与したが、めまいの訴えはなかった。本症例は非常に神経質な患者であり、薬剤による副作用か否かの因果関係は明確になし得なかった。

臨床検査値異常として、S-GPT が 20→68 (U) に上昇した 1例を認めたが、本症例は悪性リンパ腫を基礎疾患にもつ症例であった (Table 5)。

また、症例 No. 33 では S-GOT 15→46 (U), S-GPT 25→57 (U) と上昇した。本剤投与中止後速やかに正常に復している。

症例 No. 23 は好酸球が 2.7→5.9% に上昇した。

## III. 考按とまとめ

### 1) 抗菌力

DL-8280 はグラム陰性菌には緑膿菌を含め広範囲に強い殺菌的抗菌活性を有しており、さらに、従来この系統の薬剤には抗菌活性のみられなかったグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有する。また、*B. fragilis* を含む嫌気性菌<sup>1)</sup>や、*M. pneumoniae* に対しても TC 系より優れた抗菌力を有している<sup>2)</sup>。

われわれの成績でも *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia*, *C. freundii* に対して極めて良好な感受性分布を示した。

この系統の薬剤には、古くは Nalidixic acid (NA) や最近では PPA が繁用されており、主に尿路感染症を中心とするグラム陰性菌が主要な適応疾患であるが、NFLX では、一部のグラム陽性菌にもスペクトラムを広げて来ており、さらに、本剤ではグラム陽性、陰性菌に加えて嫌気性菌、マイコプラズマなどにも抗菌範囲を広げた点、今後の臨床応用が期待できる。

### 2) 臨床

全症例 41 例のうち著効 6 例、有効 26 例で、80% の有効率を示し、無効 8 例、判定不能 1 例であった。

この系統の薬剤では従来効果の期待できなかった呼吸器感染症で 23 例中著効 4 例を含む 16 例 70% に有効であったことは特筆に値すると思われる。これは本剤の喀痰中移行が極めて良好で、およそ血中濃度の 1/2~2/3 程度に認められることや、極めてすぐれた抗菌力に由来するものと考えられる<sup>2)</sup>。

副作用として消化器症状、めまいを認めたが重篤なものではなかった。また、口内の苦みを訴えた例を認めたが、これは本剤の唾液中移行が高く、血清中のそれよりやや低い程度の濃度移行があることから、本剤によるものと考えられた<sup>2)</sup>。

臨床検査値異常例として S-GOT, S-GPT, 好酸球の上昇した症例計 3 例を認めたが、いずれも軽度の一過性の上昇であった。

これらの副作用や臨床検査値異常は、いずれもこの系統の薬剤に共通のものであるが<sup>3,4)</sup>、今後とも引き続き注視する必要がある。

また、本剤の投与量として呼吸器感染症では 1日量 300~600 mg, 尿路感染症や腸管感染症では 300~400 mg で十分治療効果が得られるものと考えられた。

## 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) 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
- 3) 岡山謙一, 他 (7 施設): AM-715 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 259~283, 1981
- 4) 熊沢浄一: Cinoxacin の副作用—各種尿路感染症 906 例の検討—. *Chemotherapy* 28 (S-4): 368~376, 1980

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280

MASANORI ADACHI, YUMIKO MURAYAMA, KUNIO IMATAKA,  
HISASHI TAKIZUKA, MASATO NAKANO, MIEKO KAWAI,  
KENICHI OKAYAMA, SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU  
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Antimicrobiological and clinical effects of DL-8280 were investigated and the following results were obtained.

Antimicrobiological effect : MIC<sub>80</sub> against clinically isolated *Staphylococcus* and *Streptococcus faecalis* was 0.78 µg/ml and this value was superior to that of NFLX. MICs against gram negative bacteria were 0.10 µg/ml for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, 0.20 µg/ml for *Proteus*, 3.13 µg/ml for *Serratia*, 0.39 µg/ml for *Citrobacter freundii* and these values were almost the same to NFLX and superior to those of PPA and AMPC.

Clinical effect : DL-8280 was administered to 23 patients of respiratory tract infection, 12 patients of urinary tract infection and 6 patients of intestinal tract infection in a total of 41 patients. The results showed 6 cases of excellent, 26 cases of good, 8 cases of fair and poor, 1 case of unevaluable and the effective rate was 80%. As a side effect, 1 case with diarrhea and stomach discomfort, 1 case with anorexia and bitter taste and 1 case with vertigo were observed. Laboratory examinations revealed 1 case with an increase in S-GOT and S-GPT, 1 case with an increase in S-GPT, 1 case with an increase in the number of eosinophil but these were slight.

From these results, it was concluded that DL-8280 is a useful drug for the treatment of respiratory tract infection, urinary tract infection and intestinal tract infection.