

DL-8280 に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸・湯浅保子

信楽園病院内科

新田 功・若林伸人・林 静一

信楽園病院薬剤科

渡辺京子

信楽園病院検査科

呼吸器感染症 20 例に DL-8280 を使用した。

対象は 21 歳から 81 歳までの男性 9 例、女性 11 例で、使用量は 1 日 200～900 mg、使用期間は 1～20 日であった。

臨床効果は著効 2、有効 12、やや有効 2、判定除外 4 であった。

副作用として頭痛、発疹、心窩部痛が各々 1 例にみられたが、服薬中止後直ちに改善した。検査成績上は全く異常を認めなかった。

DL-8280 は第一製薬株式会社で開発された benzoxazine 格を有する新合成経口抗菌剤で Gram 陽性菌、陰性菌に対し好気性、嫌気性を問わず広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に Gram 陽性菌に対しては既存の同系薬剤に比し極めて優れている¹⁾。内服したときの腸管からの吸収が優れ、比較的高い血中濃度が得られる²⁾ところから各科領域の感染症への有用性が期待される薬剤である。

われわれは 20 例の呼吸器感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象患者は昭和 57 年 2 月から昭和 58 年 1 月までの間に信楽園病院において外来ないし入院治療を行った 20 例で、男性 9 例、女性 11 例、年齢は 21 歳から 81 歳までである。

疾患の内訳は急性扁桃腺炎 1 例、急性気管支炎 4 例、肺炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、気管支拡張症混合感染 5 例、肺気腫混合感染 2 例、陳旧性肺結核混合感染 1 例である。

ほとんどの例で起因菌は不明で、明らかに起因菌と考えられたのは、慢性気管支炎 1 例より *E. cloacae*、気管支拡張症 2 例より *E. cloacae* + *P. aeruginosa* および *H. influenzae*、肺気腫 1 例より *S. aureus* が分離されたもののみである。

2. 用法、使用量

1 例のみ 100 mg 1 日 2 回の使用であるが、他はすべて 3 回で行い、100 mg 3 回 5 例、200 mg 3 回 13 例、300 mg 3

回 1 例であり、特に空腹時を選んで使用した例はない。

使用期間は症例 9 の 20 日が最長で、総使用量は症例 15 の 12.6 g が最多であった。

3. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効 (Excellent) : 1) 原因菌が明らかな場合は菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの、2) 原因菌が不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの、3) 他の抗生剤治療が無効で DL-8280 に変更してから急速な改善をみたもの

有効 (Good) : 原因菌消失か臨床症状改善かいずれかが認められたもの

やや有効 (Fair) : 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの

無効 (Poor) : 菌の消失を認めず、臨床症状が不変もしくは増悪したもの

判定不能 (Undetermined) : 1) 治療の適応でなかったもの、2) 何らかの理由で効果判明以前に使用を中止したもの、3) 他の抗生剤、消炎剤 (Steroid 等) などが併用されたもの (ただし本剤使用 10 日以前より Steroid が使用され本剤使用終了時まで同量あるいはそれ以下の量の Steroid が継続して使用された場合は除く)

4. 副作用の検討

使用期間中の発熱、発疹、悪心・嘔吐・腹痛・下痢・血便などの消化管障害、めまい、意識障害などに留意した。また使用前後の検査成績から副作用を検討し、腎機

能については血清尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (Cr), 肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-P) およびトランスアミナーゼ (GOT, GPT), 骨髄機能については末梢血ヘマトクリット (Ht), 白血球数 (WBC), 血小板数 (Plat.), 全身の過敏症状に関し末梢血好酸球百分比 (Eosin.) を指標とした。

II. 成績

1. 臨床効果 (Table 1)

著効 2 例, 有効 12 例, やや有効 2 例, 判定不能 4 例の結果で, 有効率は 87.5% であった。

著効の症例 11 は慢性気管支炎患者が 4 ヶ月間程, 咳嗽, 喀痰, 胸痛, 微熱が持続しているため本剤を使用したもので, 諸症状の急速な改善を得た。症例 17 は喀痰より *H. influenzae* が検出された気管支拡張症混合感染で, 本剤使用により喀痰の完全消失をみた。

無効例はなかったが, 4 例を判定不能とした。症例 7 は本剤使用 3 日目より頭痛, 症例 16 はやはり 3 日目より発疹, 症例 19 は 1 日目より心窩部痛が出現し使用を中止したもので効果判定に至らなかった。症例 12 は本剤使用時すでに他科より BAPC が使用されていたことが後に判明したため判定不能とした。

細菌学的には起因菌が決定できた症例は 4 例のみであったが, *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. cloacae* はいずれも消失しており, *E. cloacae* + *P. aeruginosa* が検出された例でも *E. cloacae* は消失をみている。

2. 副作用

臨床的には頭痛, 発疹, 心窩部痛がそれぞれ 1 例にみられ, 検査成績上の異常は全く認めなかった。

症例 7 は入院時発熱があっても頭痛の訴えはなく, 使用 3 日目から前頭部痛が出現し, 翌日にはさらに増悪したため中止し, JM に変更後頭痛は消失した。症例 16 は使用 3 日目より顔面を主に発疹の出現をみたもので, 使用中止後まもなく改善を得た。症例 19 は本剤 200 mg

を 3 回服用したところ心窩部痛が出現し, 服用を中止して速やかに軽快した。

症例 8 で好酸球百分比が 2 から 8%, 症例 9 で 4 から 9% と上昇しているが, 実数でそれぞれ 440/mm³, 531/mm³ 以下であり, とくに問題はないものと考えている (Table 2)。

III. 考 按

呼吸器感染症 20 例に使用した結果は著効 2 例, 有効 12 例, やや有効 2 例, 判定不能 4 例であった。判定不能例を除くと有効率は 87.5% とかなり高いものであった。

本剤が食事摂取の有無に影響をうけず腸管からの吸収が良好なこと, 喀痰中への移行が優れていること²⁾, 好気性, 嫌気性を問わず, Gram 陽性菌, 陰性菌に広範な抗菌活性を示すこと, それに比較的軽症例に使用したことも高い有効率につながったものと考えられる。

副作用としては臨床的に頭痛, 発疹, 心窩部痛が各 1 例にみられたが, 本剤使用中止により改善しており, 重篤なものは認められなかった。

呼吸器感染症は起因菌不明のことが多く, また, 不明のまま治療を開始せざるを得ないことも多い。本剤は既存の同系薬剤に比し, Gram 陽性菌, 嫌気性菌に対する抗菌力が極めて優れており, Gram 陰性菌に対しても数段階低い MIC を示すことより, 単純な急性肺炎, 嫌気性菌の関与が高頻度と思われる長期臥床者の肺炎, Gram 陰性菌が主たる原因菌の慢性気道感染症など, いかなる呼吸器感染症に対しても効果が期待できると考えられる。内服剤で下気道感染症に対してそれ程有用な薬剤がない現在, 本剤の開発により, 慢性気道感染症の外来管理などに関しても期待のもてるものと考ええる。

文 献

- 1) 三橋 進: 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) 斎藤 玲: 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

Table 1 Clinical results of DL-8280

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease and complication	Isolated organism*	Invalid preceding therapy	Administration		Evaluation		Remarks
						Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological	Clinical
1 T. S.	34 M	59	Acute tonsillitis	N.F. N.D.	(-)	200×3	7	4.2	Unknown	Good
2 H. N.	81 F	53	Acute bronchitis DM, hypertension	N.F. N.D.	JM	100×2	7	1.4	Unknown	Good
3 K. M.	21 F		Acute bronchitis	N.D.	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good
4 M. Y.	46 F		Acute bronchitis	S. aureus S. aureus	(-)	100×3	7	2.1	Unknown	Good
5 G. W.	62 M	62	Acute bronchitis DM, polycythemia	E. aerogenes N.D.	(-)	160×3	5	1.5	Unknown	Fair
6 Y. I.	56 M	56	Pneumonia	N.F.	(-)	200×3	11	6.6	Unknown	Good
7 Y. T.	41 F	55	Pneumonia	N.D.	(-)	200×3	3	1.8	Unknown	Undetermined
8 K. Y.	59 M		Pneumonia OPCA	N.F. N.D.	(-)	100×3	14	4.2	Unknown	Good
9 E. S.	27 F	55	Pneumonia Old tbc.	K. oxytoca P. aeruginosa	SM, INH, RFP	200×3	20	12.0	Unknown	Good
10 I. A.	78 F	42	Chronic bronchitis Chronic hepatitis	E. cloacae N.F.	(-)	200×3	7	4.2	Eradicated	Good
11 S. W.	50 F	43	Chronic bronchitis	N.D.	(-)	200×3	7	4.2	Unknown	Excellent
12 N. I.	73 M	47	Chronic bronchitis Acute colitis	S. aureus K. pneumoniae N.D.	(-)	100×3	8	2.4	Unknown	Undetermined With IBAPC
13 C. I.	68 F		Bronchiectasis Old tbc.	N.F. N.D.	(-)	200×3	7	4.2	Unknown	Good
14 K. K.	60 F	43	Bronchiectasis Heart failure	H. parahaemolyticus N.F.	(-)	200×3	9	4.8	Unknown	Good
15 K. O.	38 F	37	Bronchiectasis Heart failure	E. cloacae P. aeruginosa K. oxytoca P. aeruginosa	(-)	300×3	14	12.6	Decreased	Fair
16 H. N.	42 F		Bronchiectasis	S. aureus	(-)	200×3	3	1.8	Unknown	Undetermined Eruption
17 S. K.	54 M	67	Bronchiectasis	H. influenzae (-)	(-)	200×3	14	8.4	Eradicated	Excellent
18 J. O.	63 M	36	Pulmonary emphysema Old tbc.	S. aureus N.F.	(-)	200×3	8	4.2	Eradicated	Good
19 H. N.	42 M	68	Pulmonary emphysema	H. parainfluenzae N.D.	(-)	200×3	1	0.6	Unknown	Undetermined Epigastralgia
20 S. F.	53 M		Old tbc. + infection	N.D.	(-)	200×3	9	5.4	Unknown	Good

• Before After N.D. : Not done N.F. : Normal flora

Table 2 Laboratory findings before and after DL-8280 therapy

Case No.	Case Name	Total dose (g)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.U.)	Ht (%)	Plat. ($10^9/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosin. (%)
1	T.S.	4.2	14	0.7	15	9	7.3	48.0	41.1	12,700 9,000	2 6
2	H.N.	1.4								5,700	3
3	K.M.	2.1	11	0.5	20	11	3.6	38.0 37.0	14.5 19.2	8,100 5,500	0 1
4	M.Y.	2.1	15	0.6	13	6	6.8	40.0	21.0	7,600	4
5	G.W.	1.5	11 13	0.8 0.5	33 28	16 17	9.9 9.0	53.0 51.0	15.8	7,300	0
6	Y. I.	6.6	18 18	0.6 0.7	11 19	6 18	6.0 6.0	44.0 44.0	13.9	9,200 9,200	1 0
7	Y.T.	1.8	12 12	0.5 0.5	10 10	5 5	4.1 4.2	34.0 36.0	17.0 33.6	3,400 4,200	0 0
8	K.Y.	4.2	14 10	0.4 0.3	10 10	8 9	5.3 4.9	46.0 44.0	21.0	15,400 5,200	0 0
9	E.S.	12.0	9 7	0.3 0.4	3 7	1 5	4.7 4.6	29.0 32.0	25.5 29.1	6,000 5,500	2 8
10	I. A.	4.2	20	0.5	27	9	6.4	42.5	28.0 23.0	6,600 5,900	4 9
11	S.W.	4.2			15	8	5.3	34.5	16.4	4,600 4,100	5 6
12	N. I.	2.4	12 14	0.6 0.6	10 10	4 5	4.5 4.5	32.5 36.0	22.4 25.3	6,800 6,100	11 3
13	C. I.	4.2	15	0.5	24	10	5.4	44.0	22.8	8,400 8,200	0 0
14	K.K.	4.8	14 16	0.3 0.4	19 16	5 3	6.1 5.6	38.0 39.0	36.7 29.6	9,300 3,400	5 4
15	K.O.	12.6	13 12	0.3 0.3	12 26	6 11	7.5 7.9	44.0 45.0	32.2 39.0	12,800 10,300	1 1
16	H.N.	1.8	9	0.4	8	3	6.1	36.5 36.0	20.5	7,200 3,900	2 3
17	S.K.	8.4								9,400 6,800	3 2
18	J. O.	4.2	17	0.8	31	11	6.3	40.5 42.0	13.6 17.0	5,100 6,900	3 1
19	H.N.	0.6						44.0		6,600	2
20	S.F.	5.4	10	0.7	18	9	7.6	43.0 40.5	28.9	4,700 6,800	1 0

B: Before therapy A: After therapy

CLINICAL STUDY OF DL-8280

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

ISAO NITTA, NOBUTO WAKABAYASHI and SEIICHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

DL-8280, 200 to 900 mg/day, was administered orally to 20 patients with respiratory tract infection. Clinical effects were excellent in 2 patients, good in 12, fair in 2, and undetermined in 4, thus overall efficacy being 87.5%. A headache, an eruption, or an epigastralgia occurred individually in 3 cases as side effects. However, those symptoms disappeared immediately after discontinuation of the administration without any special treatments. No abnormal findings were disclosed by laboratory examination as well.