DL-8280 に関する臨床的研究

鈴木康稔・山作房之輔

水原郷病院内科

新しいオキサジン系抗菌製剤である DL-8280 を水原郷病院の患者 12 名に用い、臨床効果を検討した。

対象患者は年齢が 32~80 歳で男性 5 例、女性 7 例であり、その内訳は呼吸器感染症が 3 例、急性腸炎 2 例、尿路感染症 6 例、急性胆のう炎が 1 例あり、そのうち基礎疾患を有するものが 8 例あった。起炎菌別では *Campylobacter* が 1 例、*E. coli* 4 例、*Klebsiella* 2 例であり、残りの 5 例は起炎菌を分離できなかった。

投与量は 1 回 50~100 mg を 1 日 3 回ずつ投与し、投与日数は 3~13 日におよんだ。

結果は、呼吸器感染症 3 例のうち 2 例は有効であったが、1 例は非常に軽症であり、本剤を投与しなくとも自然治癒する可能性もあったのでやや有効とした。急性腸炎は 2 例とも下痢が軽快し有効であった。尿路感染症 6 例のうち、1 例は本剤投与中も投与後も菌数が不変で無効であった。残りの 5 例はいずれも尿中細菌が消失し有効であったが、うち 1 例は症状の消失が早く、著効とした。急性胆のう炎の 1 例は軽症であったが、腹痛の消失も早く、有効であった。

以上 12 例を総合すると著効 1 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効以上の有効率は 83.3% であった。

副作用については臨床的なものは 1 例も認められなかった。また検査した範囲内では血液、肝、腎ともに異常を認めたものはなかった。

I. 結 言

DL-8280 は 1980 年第一製薬株式会社に開発された benzoxazine 骨を有するオキサジン系の新経口抗菌剤で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、しかも殺菌的に作用する¹⁾。本剤と近縁の抗菌剤にはナリジクス酸、ピロミド酸、ピベミド酸などがあるが、それらに比し、特にグラム陽性菌に対する抗菌力の優れている点が特長である²⁾。今回私どもは DL-8280 を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

対象患者は、昭和 57 年 5 月から昭和 58 年 2 月にかけて当院に入院または外来受診した 12 例で、男性 5 例、女性 7 例、年齢は 32 歳から 80 歳にわたる。

内訳は呼吸器感染症 3 例（肺炎 2 例、肺癌に合併した二次性呼吸器感染症 1 例）、急性腸炎 2 例、尿路感染症 6 例（慢性膀胱炎 1 例、無症候性細菌尿 2 例、急性腎盂腎炎 3 例）、急性胆のう炎 1 例でそのうち 8 例は何らかの基礎疾患を有していた。

原因菌は急性腸炎 2 例のうち 1 例、および尿路感染症は 6 例全例で判明し、その内訳は *Campylobacter* が 1 例、*E. coli* が 4 例、*Klebsiella* が 2 例であった。

2. 投与量、投与方法

投与量は各症例ごとで異なり、1 回量 50~100 mg を 1 日 3 回ずつ投与した。

投与方法はすべて食後経口投与を原則とした。

3. 効果判定基準

原因菌の判明している症例についてはその消長を加味し、臨床症状、検査成績から Excellent (著効)、Good (有効)、Fair (やや有効)、Poor (無効) に分類した。

4. 副作用

薬剤投与前後の末梢血液所見、肝機能成績、BUN、血清クレアチニン値を比較し、また投与時の悪心、嘔吐、めまい、発疹、発熱などの臨床症状にも留意した。

III. 成 績

1. 臨床効果 (Table 1)

前項 3. の基準によって判定した結果、全体として著効 1 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

細菌学的には、12 例のうち 7 例に原因菌と考えられる菌を分離できた。そのうち 5 例は菌が消失したが、1 例は不変であった。また *Campylobacter* の 1 例は投与後の菌検索ができず、菌の消長については不明であった。

つぎに各症例について経過の概要を述べる。

症例1：糖尿病を基礎疾患として持つが、昭和57年5月3日頃より咳嗽、胸部痛、食欲不振が出現し、5月8日入院した。胸部レ線上下肺野に陰影を認めたが、発熱もなく軽症と考えた。本剤 300 mg/day を7日間投与したところ陰影は消失したが、軽症例であったことからやや有効とした。

症例2：昭和57年9月22日より悪寒出現し、翌日入院した。来院時 39°C の発熱が認められたため急性上気道炎を考え、MFIPC を投与したところ、下熱した。しかし9月27日左胸痛を訴えたので胸部レ線を撮ったところ、左上肺野に肺炎陰影が認められた。本剤 300 mg/day を10日間投与したところ肺炎陰影が消失し、左胸痛も軽快し有効であった。

症例3：肺癌で入院中であったが、食欲がなくなってきたため昭和57年8月15日より高カロリー輸液を開始した。8月19日より咳嗽とともに 38°C 台の発熱が見られるようになったが、本剤 300 mg/day を10日間使用したところ、咳嗽が軽快し有効とした。しかし発熱についてはやや下熱傾向が見られたものの微熱は持続し、原病による発熱であった可能性も否定できない。

症例4：水様性下痢を主訴に来院。便培養で *Campylobacter* が証明された。本剤 150 mg/day を3日間投与したところ下痢が軽快し有効であったが、本剤投与後の菌検索ができず、菌の消長については不明であった。

症例5：左下腹部痛、下痢が出現し来院。ブスコパンなどの投与を受けたが良ならず、翌日から凝血も一緒に出るようになった。本剤 300 mg/day を投与したところ2日目には下痢の回数が減り、腹痛も消失して有効であった。便培養を行ったが、有意な菌を分離できなかった。

症例6：子宮癌の術後で経過をみている症例であるが、昭和56年7月13日より時々尿路感染症をくり返すようになった。今回は昭和57年8月14日に下腹部痛があり来院。尿沈渣で白血球が多数見られ、培養でも *E. coli* 10⁷/ml が証明された。本剤 150 mg/day を9日間投与したところ、尿中細菌が消失し、症状も軽快して有効であった。なお本剤に対する MIC は 10⁶ cells/ml の接種菌量で 0.10 μg/ml であった。

症例7：脳梗塞のために長期間入院を継続している症例であるが、時々尿路感染症をくり返している。今回は症状の訴えはなかったが膿尿を認め、尿培養で *E. coli* 10⁷/ml を認めたために本剤を投与した。本剤 150 mg/day を7日間投与したところ、尿中細菌は消失し、膿尿も改善して有効であった。なお本剤に対する MIC は 10⁶/ml の接種菌量で 0.39 μg/ml であった。

症例8、症例9：この2例は同一症例であるが、昭和53年1月29日、脳出血で手術をうけている。それ以後運動性失語症とともに寝たきりの状態となり現在に至るが、時々尿路感染症を起こし、食欲不振などの症状の表われたこともあった。

症例8では特に症状も見られなかったが、*Klebsiella* による細菌尿が持続していたので本剤を使用した。本剤 150 mg/day を11日間投与したが、投与前の菌数 10⁷/ml が投与中も 10⁵~10⁶/ml と持続し、また投与後の菌数も 10⁶/ml と不変であり無効であった。

症例9でも *Klebsiella* による急性腎盂腎炎を発症したが、前回の教訓を生かし、今回は 300 mg/day に増量してみた。本剤投与2日目より下熱傾向が見られ、投与5日目には完全に下熱し、合計13日間投与して有効であった。細菌学的には投与前 10⁷/ml の菌数が、投与5日目でも 10⁶/ml とほぼ不変であったが、投与8日目になりようやく菌が消失した。

本剤では接種菌量 10⁶/ml での菌の MIC は 0.10 μg/ml であったが、Ccr. 21.3 ml/min と腎機能が障害されていることから、薬剤の尿中排泄率も低下すると考えられる。したがって症例8で無効という結果に終わったのは、要するに投与量が不足であったためであると考えられる。

症例10：昭和57年8月1日に脳梗塞を発症して入院。8月18日より 38°C 台の発熱が見られるようになり、尿培養で *E. coli* が 10⁷/ml 認められたことから腎盂腎炎と判明した。本剤 150 mg/day を6日間投与したところ下熱し、尿中細菌も消失して有効であった。

症例11：糖尿病を基礎疾患に持つが、昭和57年10月10日より発熱が持続するため、10月13日外来受診する。検査を行ったところ、尿培養で *E. coli* が 10⁷/ml 検出された。本剤 150 mg/day を投与したところ翌日には下熱した。結局本剤は5日間投与しただけで尿中細菌も消失し著効と判定した。

症例12：もたれ感、右側腹部痛を主訴に昭和58年1月31日入院。右季肋部に圧痛があり、エコーにて胆のう腫大の所見を認めたため、胆のう炎と考慮して本剤を投与した。本剤 300 mg/day を10日間使用したところ、腹痛、圧痛とも消失し CRP も改善したので有効と判定した。

2. 副作用

臨床的な副作用は1例も認められなかった。薬剤投与前後における臨床検査成績を Table 2 に示す。

症例3では GOT, GPT の上昇が認められたが、本剤投与前から高値を示しており、原病 (lung cancer) の影響によるもので、本剤とは無関係と考える。

Table 1 Clinical results of DL-8280

Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dose			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily (mg X)	Days	Total (g)			
1 K. W.	73	F	Pneumonia (DM)			100 X 3	7	2.1	Fair		(-)
2 M. H.	60	M	Pneumonia			100 X 3	10	3.0	Good		(-)
3 Y. E.	56	F	Secondary R. T. I. (Lung cancer)			100 X 3	10	3.0	Good		(-)
4 R. T.	32	F	Acute colitis	<i>Campylobacter</i>		50 X 3	3	0.45	Good	Unknown	(-)
5 S. A.	76	F	Acute colitis			100 X 3	5	1.5	Good		(-)
6 S. H.	44	F	Chronic cystitis (Uterus cancer)	<i>E. coli</i>	0.10	50 X 3	9	1.35	Good	Eradicated	(-)
7 T. H.	79	F	Asymptomatic bacteriuria (Apoplexia)	<i>E. coli</i>	0.39	50 X 3	7	1.05	Good	Eradicated	(-)
8 K. H.	62	M	Asymptomatic bacteriuria (Apoplexia)	<i>Klebsiella</i>	0.10	50 X 3	11	1.65	Poor	Unchanged	(-)
9 K. H.	62	M	Acute pyelonephritis (Apoplexia)	<i>Klebsiella</i>		100 X 3	13	3.9	Good	Eradicated	(-)
10 K. E.	80	M	Acute pyelonephritis (Apoplexia)	<i>E. coli</i>	0.10	50 X 3	6	0.9	Good	Eradicated	(-)
11 N. S.	58	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>		50 X 3	5	0.75	Excellent	Eradicated	(-)
12 S. Y.	64	M	Acute cholecystitis (DM)			100 X 3	10	3.0	Good		(-)

* Inoculum size: 10^6 cells/ml

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of DL-8280

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosino. (%)		GOT		GPT		Al - P		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 K.W.	365	360	11.3	11.1	5,300	4,100	0	3	11	21	7	26	6.8	6.7	10	11	1.2	1.0
2 M.H.	393	400	13.0	15.0	7,300	7,600	0	0	22	22	8	8	5.8	6.5				
3 Y.E.	410	380	11.5	10.2	8,200	14,700	0	1	67	74	53	63	9.4	12.5	9	9	0.7	0.8
4 R. T.																		
5 S. A.	375	303	12.7	10.3	19,800	7,900	0	3	10	8	4	5	8.3	6.2	27	12	1.1	1.0
6 S. H.	401	400	12.1	12.1	6,100	4,300	3	3	28	16	16	11	9.0	7.9	19	17	1.4	1.3
7 T. H.	401	425	12.1	14.1	5,200	5,400	3	0	19	23	8	12	9.1	11.6	17	14	1.2	1.3
8 K. H.	437	453	14.0	13.8	5,300	5,500	3	1	10	10	13	11	7.5	8.3	11	12	1.0	1.1
9 K. H.	470	429	13.5	11.8	3,700	3,300	0	2	23	6	15	7	9.2	7.3	16	10	1.2	1.1
10 K. E.	365	390	10.9	11.5	9,000	6,000	0	6	30	18	11	18	4.5	4.8	13	15	1.2	1.4
11 N. S.	381	416	12.1	13.4	6,600	4,100	0	0	8	15	9	17	6.1	6.2				
12 S. Y.	393	391	12.7	12.8	11,700	3,700	0	0	9	14	5	3	6.2	5.9				

B: Before therapy A: After therapy

その他にも骨髄、肝、腎には異常値を認めたものはなかった。

IV. 考 案

DL-8280 はオキサジン系の新抗菌剤であり、近縁のものとしてはナリジクス酸などのピリドンカルボン酸系薬剤が挙げられる。本剤は近縁の薬剤が得意とするグラム陰性菌領域だけでなく、グラム陽性菌および嫌気性菌にまで抗菌スペクトラムを広げた結果、呼吸器感染症にまで適応範囲を広げたとと言える。

私どもも今回3例の呼吸器感染症に本剤を使用した結果はやや有効が1例、有効が2例あり、経口剤としては期待どおりの結果であった。

尿路感染症では、症例8で無効となったことは症例の概要で少し述べたが、もう少しつけ加えてみる。本剤は寝たきりの状態でおむつを使用している。症例8で無効となった後も同じ *Klebsiella* が $10^5/\text{ml} \sim 10^7/\text{ml}$ の菌数で持続し、ついに症例9の段階で発熱するに至った。本剤は腎排泄型の薬剤であることから、本例のように腎機

能が障害 (Ccr. 21.3 ml/min) されている場合には、尿中排泄率が低下すると考えられる。また本剤の MIC は $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低いにもかかわらず、症例9の300 mg/day 投与でも尿中細菌がなかなか消失しなかったことから考えて、症例8の150 mg/day という投与量では不足であり、そのために無効になったものとする。

以上述べたことから、本剤の投与量については大部分の症例に対し150~300 mg/day の量で良好な結果が得られたことから、その量を一応標準投与量として良いと考えるが、症例によってはさらに多くの量が必要と考えられる例もあった。

臨床効果についてみると12症例に使用し、著効1例、有効9例、やや有効1例、無効1例で、有効以上でみた有効率は83.3%と高く、基礎データを反映した優れた成績を得た。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会 西日本支部總會, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982

CLINICAL STUDIES OF DL-8280

YASUTOSHI SUZUKI and FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

DL-8280 was administered to 12 cases consisting of 2 cases with pneumonia, 1 case with secondary respiratory tract infection by lung cancer, 2 cases with acute colitis, 1 case with chronic cystitis, 2 cases with asymptomatic bacteriuria, 3 cases with acute pyelonephritis, 1 case with acute cholecystitis. Efficacy was evaluated to be excellent in 1 case, good in 9 cases, fair in 1 case, poor in 1 case. DL-8280 was effective in 10 out of 12 cases in total and the effectiveness rate was 83.3%.

No distinct side effect was observed.