

DL-8280 の基礎的・臨床的検討

金沢 裕

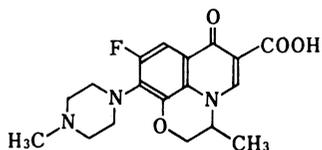
豊栄病院内科

1. 臨床分離の ampicillin (ABPC) 耐性菌を含む *Neisseria gonorrhoeae* 9株に対する DL-8280 の MIC は 0.006 $\mu\text{g/ml}$ から 0.012 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。
2. 臨床分離の ABPC 耐性菌を含む *Haemophilus influenzae* 13株に対する DL-8280 の MIC は 0.012 $\mu\text{g/ml}$ から 0.048 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。
3. DL-8280 は *Escherichia coli* による尿路感染症1例に著効, 1例に有効であった。
4. DL-8280 は *Streptococcus pneumoniae* を検出した右中葉肺炎1例に著効であった。
5. DL-8280 によると思われる副作用は上記3例についてみられなかった。

DL-8280 は、第一製薬研究所において開発された新規なピロドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。

その化学構造上の特徴は、9位にフッ素、10位にメチルピペラジンが置換し、その骨格にベンゾオキサジン を有することである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid

既に開発されている nalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA) と比較してその抗菌力は、グラム陰性桿菌はもとより、グラム陽性菌、偏性嫌気性菌にまで幅広いスペクトルを有することが報告されている¹⁾。

近年耐性菌の出現が問題となり本剤の有効性が期待される菌種としての *N. gonorrhoeae* および *H. influenzae* に対する抗菌力を検討し、さらに尿路感染および呼吸器感染に使用し臨床効果についても経験を加えることができたので報告する。

I. 基礎的検討

最近耐性菌の出現が注目され臨床的に問題となっている *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* に対して本剤の *in vitro* 抗菌力を検討した。

N. gonorrhoeae としては、臨床分離の ABPC 耐性菌を含む計9株, *H. influenzae* としても同様臨床分離の ABPC 耐性菌を含む計13株を用いて日本化学療法学会標準法²⁾ (10⁶/ml 接種) に従って MIC を測定した。使用

培地としては *N. gonorrhoeae* には5%めん羊血液加 Mueller-Hinton 変法培地 (感性ディスク用培地: 日水), *H. influenzae* には上記成分を有するチョコレート寒天培地を用いた。

Table 1 に示すように *N. gonorrhoeae* の場合は β -lactamase 産生の ABPC 耐性3株と ABPC 感受性6株の間に差がみられず、その MIC は 0.006 $\mu\text{g/ml}$ から 0.012 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。また、*H. influenzae* も β -lactamase 産生の確かめられた4株, β -lactamase 非産生の1株計5株の ABPC 耐性株も ABPC 感受性株と同様に小さい MIC を示し、その値は 0.012 $\mu\text{g/ml}$ から 0.048 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

II. 臨床的検討

尿路感染症2例, 呼吸器感染症1例に使用した (Table 2)。

Case 1 63歳 男性 急性腎盂腎炎

高熱, 腰痛を主訴として入院, 白血球 14,500/mm³, 尿中より *E. coli* 10⁷/ml を検出, 第4病日より本剤を1回 100 mg, 1日3回投与で, 翌日より下熱し著効がみられ9日間の投与で全治退院した (Fig. 2)。分離菌の本剤に対する MIC は 0.048 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお, 本例では腎盂造影で尿路に結石などの基質的障害はみられなかった。

Case 2 68歳 女性 慢性膀胱炎

甲状腺機能低下症 (粘液水腫) で入院加療中, 尿中白血球の増加, 尿定量培養で *E. coli* 10⁵/ml を検出し, 膀胱炎と診断された症例で, 本剤1回 100 mg, 1日3回投与, 6日間で菌が消失し, 軽快した症例である。

Case 3 63歳 男性 肺炎

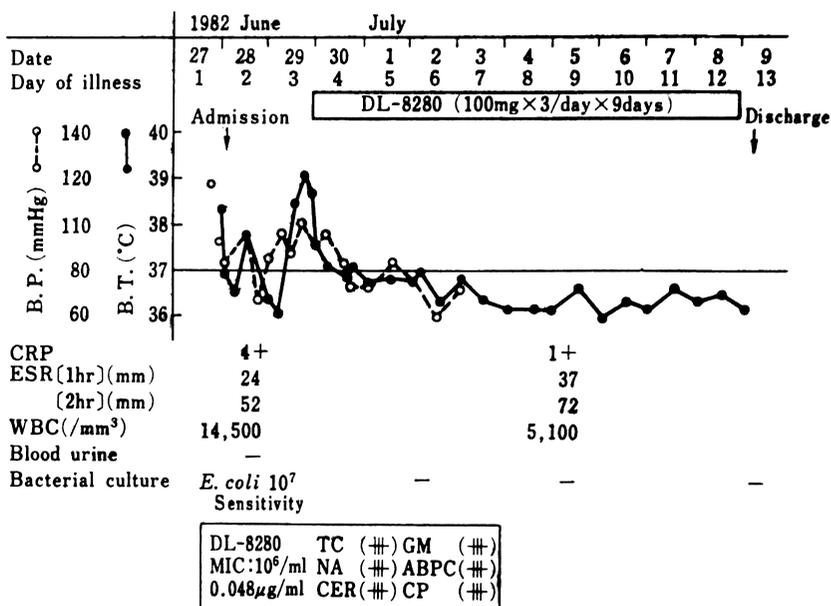
3日前より発熱, 右胸痛あり, 第4病日入院, 胸部X

Table 1 Susceptibilities of clinical isolates

<i>N. gonorrhoeae</i>					<i>H. influenzae</i>					
Strains	MIC : approx. 10 ⁶ /ml (μg/ml)				Strains	MIC : approx. 10 ⁶ /ml (μg/ml)				
	0.003	0.006	0.012	0.024		0.006	0.012	0.024	0.048	0.096
ABPC sensitive		4	2		ABPC sensitive		6	2		
ABPC resistant* β-lactamase(+)		1	2		ABPC resistant* β-lactamase(+) β-lactamase(-)		1	3	1	

* MIC : >1.56 μg/ml

Fig. 2 Case 1, 63 y.o., male, acute pyelonephritis



線で右中葉の肺炎像を認め、CRP 5+, 白血球 9,200/mm³, 血沈 71 mm (1時間), 108 mm (2時間), 喀痰量 1日 70 ml でその性状は膿性, 喀痰より *S. pneumoniae* を検出, 急性肺炎と診断, 5病日より本剤を1回 100 mg, 1日3回, 7日間投与した。投与開始翌日より明らかな下熱傾向を示し, 2日目から完全下熱し, 諸症状も速やかに軽快した。なお, 分離 *S. pneumoniae* は本剤に 0.096 μg/ml の高感受性を示した (Fig. 3~Fig. 6)。

临床上, 自他覚的に本剤による副作用はみられなかった。また, 臨床検査成績上も血液像, 肝機能, 腎機能, 電解質上も異常はみられなかった (Table 3)。Case 2 で軽度のBUN上昇 (12.5→24.1 mg/dl) がみられたが, 基礎疾患との関係も除外しがたく本剤との関連は不明であった。

考 按

ピリドンカルボン酸系の薬剤として, 既に開発されている NA, PA, PPA はグラム陰性桿菌に広範な抗菌力を示し, 尿路感染症に対しては, 日常その有用性が認められている。しかし, 呼吸器感染症に対する本系統薬剤の有用性は一般的には認められていない。

今回検討した本剤は, 呼吸器感染症の主役を演ずる *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に強い抗菌力を示すことが明らかにされつつあり, 著者もこの度, 耐性株を含む *H. influenzae* に強い抗菌力を示すことを確かめることができた。さらに *S. pneumoniae* による右中葉肺炎に本剤経口投与で著効がみられたのは, 分離 *S. pneumoniae* に強い抗菌力を示したことからもうなずけるが, さらに肺組織への親和性を示すことも考えられ, この方面への検討が必要と考えられる。

Table 2 Clinical results of DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms*			Effect		Side effect
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
1	63	M	Acute pyelonephritis	100 × 3	9	2.7	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	0.048	Excellent	Eradicated	(-)
2	68	F	Chronic cystitis	100 × 3	6	1.8	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵		Good	Eradicated	(-)
3	63	M	Acute pneumonia	100 × 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> (-)		0.096	Excellent	Eradicated	(-)

* Before treatment
• After treatment

Table 3 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KA)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ mEq L	K ⁻ mEq L
1	Before	454	12.7	44	14,500	0					15	12	6.4	1.0	15.0		140	3.7	
	After	450	13.8	44	5,100	4					25	26	7.0	0.2	13.6	1.0	138	4.5	
2	Before	338	11.3	34.1	4,900	0	1	55	32	12	25	14	4.4	0.4	12.5		144	4.1	
	After	372	11.9	37.1	5,100	5	1	64	24	6	29	15	3.7	0.3	24.1	1.4			
3	Before	434	11.9	42	9,200	0					24	15	8.3	0.7	16.3		139	4.1	
	After	476	13.4	43	5,000	3					35	20	9.0	0.3	15.3	1.0	143	4.2	

Fig. 3 Case 3, 63 y.o., male, acute pneumonia

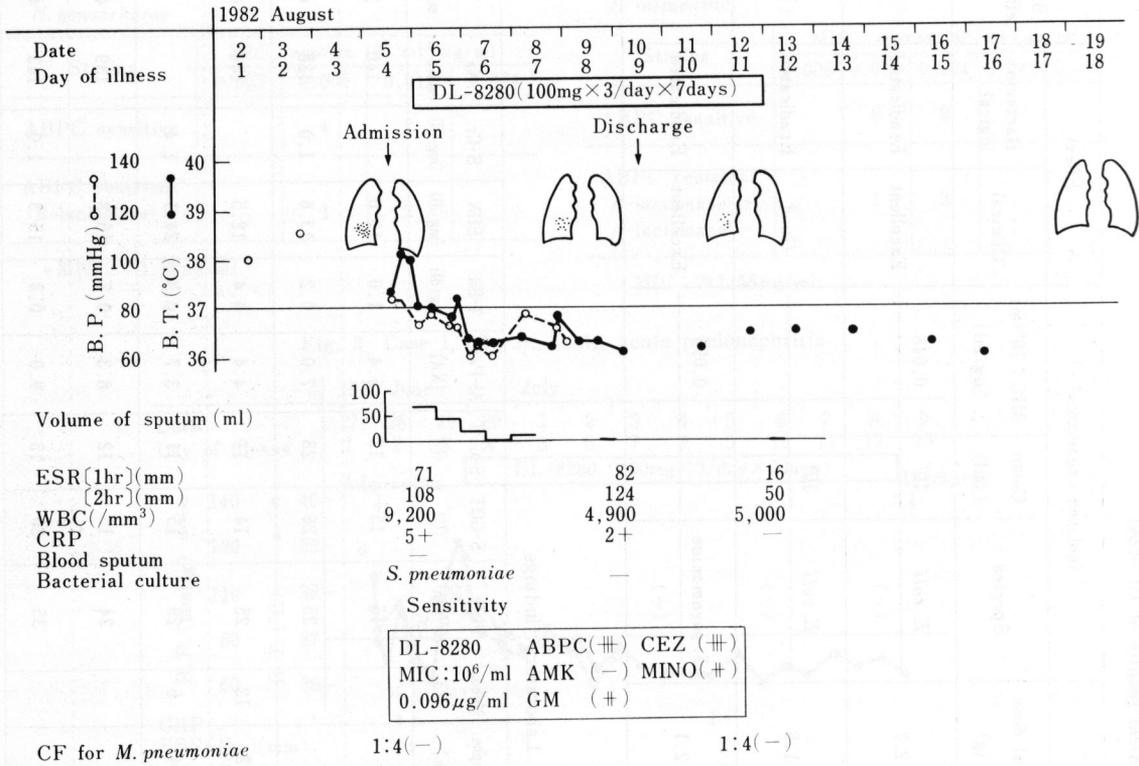


Fig. 4-1 Roentgenogram of Case 3 (Before treatment)

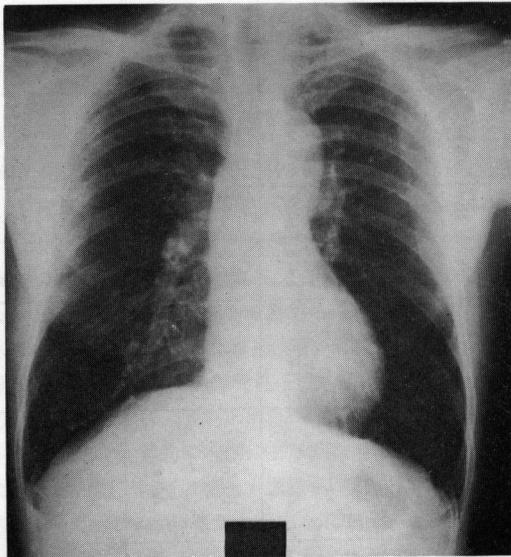


Fig. 4-2 Roentgenogram of Case 3 (L→R) (Before treatment)

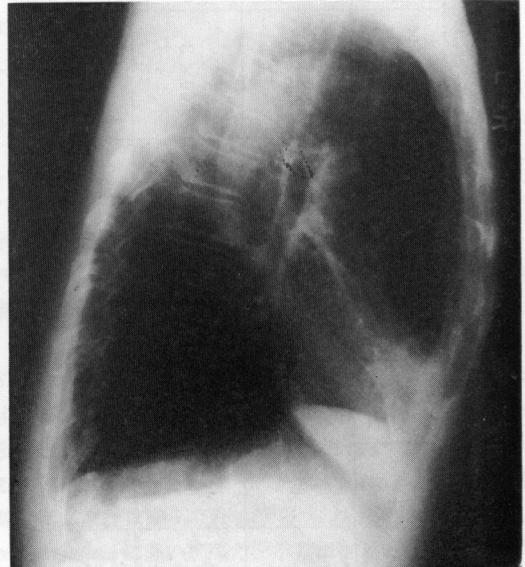


Fig. 5-1 Roentgenogram of Case 3
(3 days after treatment)

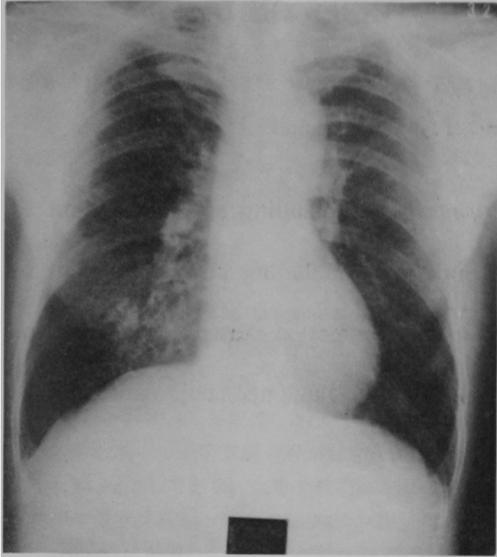
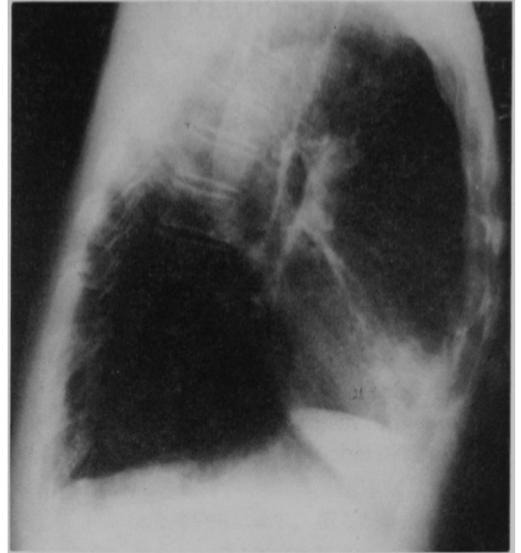


Fig. 5 2 Roentgenogram of Case 3 (L. +R)
(3 days after treatment)



ABPC 耐性 *H. influenzae* が広く蔓延し、従来有効であった ABPC での治療に大きな障害になりつつあることは周知のごとくであるが、本剤は、今回の検討で耐性菌に対しても感受性菌と同様の強い抗菌力を示すことが確かめられ、呼吸器感染症の治療にも有効な可能性が強く示唆された。

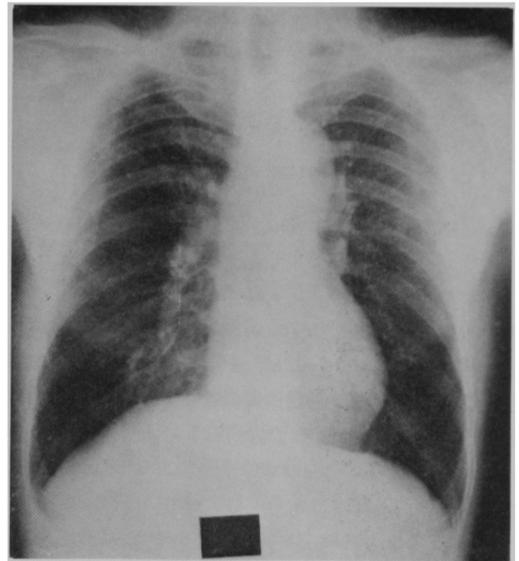
一方、*N. gonorrhoeae* 感染による性器感染症も β -ラクタム剤耐性菌の出現により、治療に大きな困難性を加えつつあるが、*N. gonorrhoeae* に強い抗菌力を示す本剤の出現は、これを解決する一つの道を拓いた可能性がある。

ピリドンカルボン酸系薬剤は、重篤な副作用が少ないと言われているが、本剤による副作用も 1 例も確認されなかった。

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) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

Fig. 6 Roentgenogram of Case 3
(7 days after treatment)



BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Toyosaka Hospital

1. MICs of DL-8280 against 9 strains of *N. gonorrhoeae* including strains resistant to ABPC distributed between 0.006 $\mu\text{g/ml}$ and 0.012 $\mu\text{g/ml}$.
2. MICs of DL-8280 against 13 strains of *H. influenzae* including strains resistant to ABPC distributed between 0.012 $\mu\text{g/ml}$ and 0.048 $\mu\text{g/ml}$.
3. Clinical results of DL-8280 for 2 cases of urinary tract infection caused by *E. coli* were excellent in 1 and good in 1.
4. Clinical results of DL-8280 for 1 case of right-middle lobe pneumonia caused by *S. pneumoniae* was excellent.
5. No side effect was observed in 3 cases described above.