

DL-8280 の臨床的検討

大井聖至・熊田徹平・戸塚恭一

東京女子医科大学内科学教室

山口 一

いわき市立総合磐城共立病院内科

新しく開発された oxazine 系の合成抗菌剤である DL-8280 について、臨床的検討を行った。

入院症例 11 例、外来症例 1 例、計 12 例について検討した。疾患別では尿路感染症 11 例（膀胱炎 6 例、腎盂腎炎 5 例）、慢性気管支炎 1 例であった。原因菌は尿路感染症では *E. coli* 2 例、*S. marcescens* 2 例、*S. faecalis* 2 例、*P. aeruginosa* 1 例、*P. mirabilis* 1 例、*P. morgani* 1 例、*S. epidermidis* 1 例、菌不明 1 例で、慢性気管支炎例は *H. influenzae* であった。投与法は 1 日 2 回ないし 3 回の経口投与で、1 日量 200~600 mg、3~15 日間使用した。

臨床成績は尿路感染症では、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、慢性気管支炎例は有効であった。

副作用は認めず、本剤投与前後における臨床検査値の変動は本剤によると思われるものは認めなかった。

I. はじめに

DL-8280 は新しく開発された oxazine 系の合成抗菌剤である。従来の同系列薬剤に比べ、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが知られている。本剤の臨床的検討を行ったので報告する。

II. 対象・投与法

対象患者は入院 11 例、外来 1 例、性別は男性 2 名、女性 10 名であった。年齢は 17~90 歳である。疾患別では尿路感染症 11 例（急性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 5 例、急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎 3 例）、慢性気管支炎 1 例であった。

原因菌は尿路感染症では *E. coli* 2 例、*Serratia* 2 例、*S. faecalis* 2 例、*P. aeruginosa* 1 例、*P. mirabilis* 1 例、*P. morgani* 1 例、*S. epidermidis* 1 例で、慢性気管支炎例は *H. influenzae* であった。

投与法は 1 回 100~200 mg を 1 日 2 回ないし 3 回経口投与し、投与日数は 3~15 日、総投与量は 1.2~9 g であった。

III. 臨床成績

症例の概要は Table 1 に示すごとくであり効果判定は臨床症状、臨床検査成績の改善の有無、および細菌学的成績を勘案し、著効(++)、有効(+), やや有効(±), 無効(-)と判定した。

症例 1 は急性膀胱炎の症例で、尿混濁を主訴として来院した。尿培養にて *E. coli* 10⁵/ml を検出した。本剤

200 mg を 1 日 3 回投与で 5 日間使用し、膿尿、細菌尿の消失をみた。著効と判定した。

症例 2 は基礎疾患として Parkinson 病をもつ慢性膀胱炎の症例で、膿尿を認め、尿培養にて *S. faecalis* 10⁷/ml を検出した。本剤 200 mg を 1 日 3 回投与し、膿尿、細菌尿の消失を認め著効と判定した。

症例 3 は基礎疾患として糖尿病、肝硬変があり、神経性膀胱のため膀胱炎の再発をくり返している症例であった。尿培養にて *E. coli* 10⁷/ml を検出し、本剤 200 mg を 1 日 3 回投与し、膿尿の改善および細菌尿の消失を認め有効と判定した。

症例 4 は糖尿病を基礎疾患にもつ慢性膀胱炎の症例で、自覚症状はなかったが尿所見で白血球多数を認め、尿培養にて *S. epidermidis* 10⁵/ml を検出した。本剤 200 mg を 1 日 3 回投与し膿尿、細菌尿の消失を認めた。臨床症状ははっきりしなかったため著効とはせず有効と判定した。

症例 5 は慢性膀胱炎の症例で、基礎疾患として Parkinson 病を認めた。微熱、膿尿を認め、尿培養にて *P. mirabilis* 10⁵/ml を検出した。本剤 200 mg を 1 日 2 回投与し細菌尿の消失、膿尿の改善を認め有効と判定した。

症例 6 は基礎疾患として横断性脊髄炎があり、膀胱カテーテル留置の慢性膀胱炎である。微熱、膿尿を認めたが尿培養では菌は検出されなかった。本剤の使用に拘ら

Table 1 Clinical results of DL-8280

Case No.	Age (years)	Sex	Diagnosis	Daily dose Days	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	73	F	Acute cystitis	200 mg × 3 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml → (-)	(#)	(-)
2	69	M	Chronic cystitis	200 mg × 3 10	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(#)	(-)
3	61	F	Chronic cystitis	200 mg × 3 11	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml → (-)	(+)	(-)
4	60	F	Chronic cystitis	200 mg × 3 10	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(+)	(-)
5	80	F	Chronic cystitis	200 mg × 2 9	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(+)	(-)
6	17	F	Chronic cystitis	200 mg × 3 10	N.D.	(-)	(-)
7	75	F	Acute pyelonephritis	200 mg × 2 10	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(#)	(-)
8	77	F	Acute pyelonephritis	100 mg × 2 13	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml → <i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	(-)	(-)
9	90	F	Chronic pyelonephritis	200 mg × 3 7	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ /ml → (-)	(+)	(-)
10	78	F	Chronic pyelonephritis	200 mg × 2 9	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(±)	(-)
11	71	F	Chronic pyelonephritis	200 mg × 2 3	<i>P. morganii</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(±)	(-)
12	66	M	Chronic bronchitis	200 mg × 3 15	<i>H. influenzae</i> 10 ⁵ /ml → (-)	(+)	(-)

N.D. : Not detected

ず、膿尿は持続したので無効とした。

症例7は急性腎盂腎炎の症例で、発熱を主訴として来院し、膿尿、白血球増多、CRPの上昇を認めた。尿培養にて *S. marcescens* 10⁵/ml を検出した。本剤 200 mg を1日2回投与し、3日目に下熱し、膿尿、細菌尿の消失、白血球数の減少およびCRPの改善を認めた。著効と判定した。

症例8は発熱、悪寒を主訴とした急性腎盂腎炎の症例で、膿尿、白血球増多、CRPの上昇を認めた。尿培養にて *S. faecalis* 10⁵/ml を検出した。本剤 100 mg を1日2回投与したが発熱、膿尿は持続し、5日後の尿培養で *Klebsiella* への菌交代を認めた。効果判定は無効とした。

症例9は基礎疾患として脳梗塞があり、膀胱カテーテル留置の慢性腎盂腎炎である。微熱、CRP(+), 膿尿を認め、尿培養にて *S. marcescens* 10⁷/ml を検出した。本剤 200 mg を1日3回投与しCRP陰性化、膿尿の改善、細菌尿の消失を認め、有効と判定した。

症例10および症例11は慢性腎盂腎炎の症例である。症例10では尿培養にて *P. aeruginosa* 10⁵/ml、症例11では *P. morganii* 10⁵/ml を検出した。本剤 200 mg を1

日2回投与し、ともに下熱、細菌尿の消失はみたが、膿尿の持続および血沈、CRPの改善が認められなかったため、やや有効と判定した。

症例12は咳嗽、喀痰を主訴とした慢性気管支炎の急性増悪をきたした症例である。喀痰より *H. influenzae* を検出した。本剤 200 mg を1日3回投与し自覚症状、血沈、CRPの改善を認めた。効果判定は有効とした。

以上本剤の臨床効果は著効3例、有効5例、やや有効2例、無効2例であった。

細菌学的効果では *E. coli* 2例、*P. mirabilis* 1例、*P. morganii* 1例、*S. marcescens* 2例、*P. aeruginosa* 1例、*S. epidermidis* 1例、*S. faecalis* 1例および *H. influenzae* 1例が菌消失を示したが、*S. faecalis* の1例は *Klebsiella* に菌交代した。

IV. 副作用、臨床検査成績

副作用は全例とも認めなかった。本剤投与前および投与終了時における臨床検査成績を Table 2 に示した。

症例3で GOT 45 U が 66 U、Al-P 9.7 KAU が 10.3 KAU と軽度の上昇を認めたが、本症例は基礎疾患に肝硬変があり、本剤によるものとは断定し得なかつ

Table 2 Laboratory data before and after DL-8280 therapy

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	309	10.5	30.8	7,200	23	14	5.5	14.4	0.5
	A	266	9.5	26.3	6,400	18	11	5.4	8.6	0.7
2	B	443	13.9	40.9	6,000	12	11	3.8	12.2	0.5
	A	459	14.5	45.9	8,000	20	9	4.5	11.2	0.6
3	B	449	12.9	39.0	4,600	45	48	9.7	14.5	0.5
	A	420	12.5	37.0	4,100	66	35	10.3	12.5	0.6
4	B					32	24	5.9	22.8	0.7
	A	499	14.7	43.6	5,500	16	14	5.4	43.6	1.5
5	B	432	13.5	42.9	5,900	13	12	5.4	22.6	0.7
	A	449	14.1	45.3	6,800	10	11	5.1	23.8	0.7
6	B	520	14.4	40.1	6,000	23	21	8.1	9.2	0.5
	A	531	15.0	41.6	6,000				10.6	0.6
7	B	333	9.9	32.5	9,600	23	14	6.1	16.2	0.9
	A	345	10.0	33.2	7,400	21	19	6.3	16.8	0.9
8	B	405	13.1	41.4	10,800	16	10	7.3	15.8	0.7
	A	408	13.0	41.6	9,200	21	11	9.3	15.0	0.8
9	B	381	12.4	36.2	6,000	46	48	6.7	15.7	0.3
	A	446	14.9	42.7	8,500	21	16	5.2	7.3	0.3
10	B	412	12.4	38.1	14,200	12	3	7.5	4.3	0.5
	A	424	12.8	38.9	10,900	12	5	7.6	5.3	0.5
11	B	513	12.7	41.0	6,900	13	9	10.0	42.3	1.7
	A	551	13.4	43.3	7,500	11	7	8.1	41.1	1.7
12	B	620	19.1	55.5	8,000	19	9	7.2	16.2	0.9
	A	551	16.8	47.9	6,500	17	10	4.7	18.4	1.0

B : Before therapy

A : After therapy

た。そのほかには本剤によると思われる異常値は認めなかった。

V. 考 按

DL-8280 は benzoxazine 骨を有する新合成経口抗菌剤であり、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し、とくにグラム陽性菌に対しては、従来の同系列薬剤と比べ優れた抗菌力を示すことが知られている。

第30回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて全国機関の成績が報告され¹⁾、その有効性が示された。われわれは主として尿路感染症についての検討を行ったが、シンポジウムにおいて示された尿路感染症に対する成績と同様に、グラム陰性桿菌を起炎菌とする症例についても、よい臨床効果を示した。投与量は1回 200mg 1日3回投与例での成績がすぐれていたが、投与量の点についてはさらに検討を必要とする。

呼吸器感染症については1例のみではあるが、H.

influenzae に対して有効であった。全国集計の成績においても同様のことが報告されており、今後さらに症例を増加する予定である。

副作用に関しては、全例において認められず、比較的安全性の高い薬剤と思われる。

経口剤としての適応は、比較的軽症例に投与されているのが現状であるが、本剤のごとく抗菌スペクトルが広く²⁾、抗菌力の強いものでは、適応を選べば従来のものより重症な症例への使用も可能であるかもしれない。

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. 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

CLINICAL INVESTIGATION OF DL-8280

SATOSHI OOI, TEPPEI KUMADA and KYOICHI TOTSUKA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

HAJIME YAMAGUCHI

Division of Internal Medicine, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigation of DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent of oxazine derivative, was performed.

Eleven inpatients and 1 outpatient entered into this study. Eleven patients were suffered from urinary tract infections (cystitis, 6 patients; pyelonephritis, 5 patients) and the remaining 1 patient was suffered from chronic bronchitis.

Causative pathogens isolated from urinary tract infections were *E. coli* 2 cases, *S. marcescens* 2 cases, *S. faecalis* 2 cases, *P. aeruginosa* 1 case, *P. mirabilis* 1 case, *P. morgani* 1 case and *S. epidermidis* 1 case. *H. influenzae* was isolated from the patient of chronic bronchitis.

DL-8280 was administered orally twice or three times a day. The daily does ranged from 200 to 600 mg and the administration period was 3 to 15 days.

Clinical efficacy on urinary tract infections was "marked" in 3, "effective" in 4, "slightly effective" in 2 and "failure" in 2 and in chronic bronchitis "effective" was observed as a result.

Neither side effect nor abnormal change in laboratory test value was observed.