

DL-8280 の臨床的検討

渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

新しく第一製薬研究所で合成されたオキサジン系の合成抗菌剤である DL-8280 を呼吸器感染症 20 例に投与し、その臨床効果と副作用などについて検討した。

対象とした症例は男性 5 例、女性 15 例、年齢分布は 20 歳より 77 歳（平均年齢 56 歳）におよび、疾患の内訳は急性気管支炎 9 例、気管支拡張症 4 例、急性扁桃腺炎、急性咽頭炎、慢性気管支炎の各 2 例および肺炎 1 例の計 20 例である。本剤の投与方法は全例、1 回 0.2 g、1 日 2 回の経口投与であり、投与日数は最短 3 日より最長 14 日であり、平均投与日数は 6.9 日、平均投与量は 2.8 g である。

臨床効果は著効 1 例、有効 16 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 85% である。疾患別では急性気管支炎 9 例中、有効 8 例、無効 1 例、気管支拡張症 4 例中、有効 3 例、やや有効 1 例、急性扁桃腺炎 2 例中、著効 1 例、有効 1 例、急性咽頭炎 2 例中、有効 2 例、慢性気管支炎 2 例中、有効 2 例、肺炎の 1 例は無効である。細菌学的効果は 13 例に喀痰培養を試み、起炎菌として *H. influenzae* 2 例、*P. multocida* を 1 例に分離したが、3 例ともに除菌可能であった。

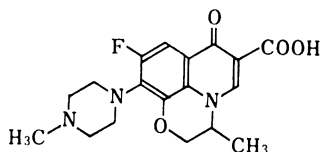
副作用については本剤投与による発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢、めまいなどの臨床症状はなく、臨床検査値も調べ得た 13 例では異常を認めない。本剤は呼吸器感染症にも有用な薬剤の一つであると考えられる。

DL-8280 は 1980 年に第一製薬研究所において新規に合成されたオキサジン系の合成抗菌剤であり、本剤と近縁の抗菌剤には既に市販されているナリジクス酸、ピロミド酸、ピベミド酸、シノキサシン、また現在開発中のミロキサシン、ノルフロキサシン、AT-2266 などがある。

本剤の構造式は Fig. 1 に示すごとくであり、*in vitro* での抗菌力試験の結果、グラム陰性のみならず陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力をもっており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すといわれている。

今回、我々は本剤を呼吸器感染症 20 例に使用する機会を得たので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



対象ならびに方法

対象患者は順天堂大学医学部内科および関連病院に入院しないしは通院している 20 例の呼吸器感染症患者 20 例である (Table 1)。年齢分布および男女比は Table 1 および Table 2 に示すごとくで、年齢は 20~77 歳で、平均年齢は 56 歳、男女比は男性 5 例、女性 15 例である。

疾患の内訳は Table 3 に示すごとくで、急性気管支炎 9 例、気管支拡張症に感染を伴う 4 例、急性扁桃腺炎、急性咽頭炎、慢性気管支炎各 2 例、肺炎 1 例の計 20 例である。

投与方法は Table 1 に示すごとくで、全症例ともに DL-8280 を 1 回 200 mg、1 日 2 回経口投与した。投与日数は最短 3 日より、最長 14 日間で、投与総量は 1.2 g から 5.6 g であり、平均投与日数は 6.9 日、平均投与量は 2.8 g であった。

臨床効果の判定は、自覚症状のほか白血球数、CRP、赤沈値、胸部 X 線像などの諸検査成績と起炎菌の推移なども合せて総合的に判断した。本剤投与後速やかに起炎菌の消失および臨床的に自・他覚症状の改善をみたものを著効 (Excellent)、起炎菌の消失とともに自・他覚症状の改善が 3~4 日でみられ、検査成績もかなり改善したものを有効 (Good)、自覚症状はある程度まで寛解したが、治癒にはいたらず、臨床検査成績も改善を示し無効とはいえないものをやや有効 (Fair)、自・他覚症状、検査成績ともに不変または増悪したものを無効 (Poor) とした。

成績

Table 3 に示すごとく呼吸器感染症 20 例に本剤を投与したが、臨床効果は著効 1 例、有効 16 例、やや有効

Table 1 Clinical summary

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect
				Daily dose (mg×)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
1	66	F	Acute pharyngitis	200×2	4	1.6	N.D.	—	Good	Unknown	(—)
			Diabetes mellitus Hypertension				N.D.				
2	69	F	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	N.D.	—	Good	Unknown	(—)
			N.D.								
3	46	F	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	N.D.	—	Good	Unknown	(—)
			N.D.								
4	54	F	Acute bronchitis	200×2	3	1.2	N.D.	—	Good	Unknown	(—)
			Bronchial asthma Hypertension				N.D.				
5	55	M	Bronchiectasis	200×2	7	2.8	<i>P. multocida</i>	3 (+)	Good	Eradicated	(—)
			N.F.								
6	76	M	Acute bronchitis	200×2	4	1.6	N.F.	—	Poor	Unknown	(—)
			Lung cancer				N.F.				
7	62	F	Bronchiectasis	200×2	10	4.0	N.F.	—	Good	Unknown	(—)
			N.F.								
8	57	F	Bronchiectasis	200×2	14	5.6	N.F.	—	Fair	Unknown	(—)
			Bronchial asthma				N.F.				
9	72	F	Pneumonia	200×2	3	1.2	N.F.	—	Poor	Unknown	(—)
			N.D.								
10	68	F	Chronic bronchitis	200×2	7	2.8	N.F.	—	Good	Unknown	(—)
			N.D.								
11	20	M	Acute bronchitis	200×2	14	5.6	N.F.	—	Good	Unknown	(—)
			N.D.								
12	20	M	Acute bronchitis	200×2	7	2.8	N.D.	—	Good	Unknown	(—)
			N.D.								

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect
				Daily dose (mg ×)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
13	71	F	Acute bronchitis	200 × 2	7	2.8	N.F. N.D.	—	Good	Unknown	(—)
14	57	F	Acute tonsillitis	200 × 2	3	1.2	N.D. N.D.	—	Excellent	Unknown	(—)
15	62	F	Bronchiectasis Hypertension	200 × 2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> N.F.	3 (+)	Good	Eradicated	(—)
16	48	M	Acute pharyngitis Hypertension	200 × 2	3	1.2	N.D. N.D.	—	Good	Unknown	(—)
17	57	F	Acute bronchitis Bronchial asthma	200 × 2	7	2.8	N.F. N.D.	—	Good	Unknown	(—)
18	77	F	Acute tonsillitis Hypertension	200 × 2	3	1.2	N.D. N.D.	—	Good	Unknown	(—)
19	22	F	Chronic bronchitis Sinusitis	200 × 2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> N.F.	3 (+)	Good	Eradicated	(—)
20	61	F	Acute bronchitis	200 × 2	7	2.8	N.F. N.D.	—	Good	Unknown	(—)

N.D. : Not done, N.F. : Normal flora

Table 2 Age and sex distribution of the patients

Age	Total	Sex	
		Male	Female
20 ~ 29	3	2	1
30 ~ 39			
40 ~ 49	2	1	1
50 ~ 59	5	1	4
60 ~ 69	6		6
70 ~ 79	4	1	3
Total	20	5	15

Table 3 Summary of clinical trials of DL-8280

Diagnosis	Total	Clinical effects			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute tonsillitis	2	1	1		
Acute pharyngitis	2		2		
Acute bronchitis	9		8		1
Chronic bronchitis	2		2		
Bronchiectasia	4		3	1	
Pneumonia	1				1
Total	20	1	16	1	2

Table 4 Laboratory findings before and after DL-8280 administration

Case No.		GOT (u)	GPT (u)	Al-p (KAU)	Creatinine (mg/dl)	RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	E. (%)
1	B								
	A	10	6	5.8	1.1				
2	B								
	A	16	6	6.2	0.9				
5	B	27	25	6.4	0.8	470	15.3	47	4
	A	21	22	5.6	0.8	468	15.3	46.2	4
6	B	10	22	16.4	0.9	266	8.8	27.5	0
	A	15	21	18.4	0.9	286	9.0	28.5	0
7	B	14	9	9.5	0.9	370	12.7	39.5	2
	A	22	7	9.7	0.8	373	12.3	40.5	2
8	B	16	12	5.0	0.7	418	13.5	39.5	0
	A	19	13	6.5	0.9	405	13.2	41.0	1
9	B	15	12	7.1	0.9	363	13.0	34.4	0
	A	15	9	6.2	1.0	445	13.8	44.1	4
10	B								
	A	19	6	10.4	1.2	471	12.3	40.5	3
11	B	19	6	6.2	1.2	475	14.5	44.6	1
	A	17	7	6.8	1.3	487	14.9	46.1	1
14	B								
	A	17	22	10.0	1.0				
15	B	12	7	7.7	0.9	415	13.2	41.5	0
	A	24	10	7.7	0.9	457	14.8	45.1	1
18	B								
	A	20	12	8.5	1.3	412	12.0	40.4	2
20	B	12	10	8.4	0.9	500	14.5	45.5	4
	A	15	10	7.2	0.8	511	14.0	49.7	2

B : Before treatment, A : After treatment

1 例，無効 2 例であり，有効率は 85% であった。疾患別では急性扁桃腺炎 2 例では著効 1 例，有効 1 例，急性咽頭炎 2 例では有効 2 例，急性気管支炎 9 例では有効 8 例，無効 1 例，慢性気管支炎 2 例はともに有効，気管支

拡張症 4 例では有効 3 例，やや有効 1 例，肺炎 1 例は無効といった成績であった。細菌学的効果は Table 1 に示すごとく，急性気管支炎 5 例，気管支拡張症 4 例，慢性気管支炎 3 例，肺炎 1 例の計 13 例に起炎菌の検索を

試みたが、症例5の気管支拡張症で *P. multocida*, 症例15の気管支拡張症と症例19の慢性気管支炎で *H. influenzae* を喀痰より分離し、本剤の投与により速やかに起炎菌の消失と臨床症状の改善をみた。

副作用

本剤の投与のためと思われる発疹、発熱、嘔気、嘔吐、下痢およびめまい感是全例に認められなかった。

本剤投与前後の13例の血液生化学的検査、末梢血液検査所見はTable 4に示すが、特記すべき異常検査値は認められない。症例6のアルカリフォスファターゼ値の上昇は基礎疾患に肺癌があり、肝転移、骨転移を伴っており、本剤によるものは考えられない。

考 按

DL-8280は1980年に第一製薬研究所において新規に合成されたオキサジン系の合成抗菌剤であり、*in vitro*の抗菌力試験の結果、本剤はグラム陰性のみならず陽性の好気性菌に対しても幅広い抗菌力と殺菌力をもっており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが確認されている¹⁾。*Pseudomonas aeruginosa* に対して

は、ノルフロキサシンにはやや劣るが、ピペミド酸よりは強く、*Pseudomonas multophila*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter* に対してもよい抗菌力を示すことが特徴である。

また、本剤は単に尿路感染症のみならず、呼吸器感染症、胆道感染症にも奏効し、とくに *Streptococcus faecalis* により点も注目されている²⁾。本剤については、第30回日本化学療法学会西日本支部総会においてシンポジウムがあり、2,717例について著効、有効あわせて有効率82.6%であることが発表されている¹⁾。

今回、我々は20例の呼吸器感染症症例に本剤を投与し、有効以上17例、有効率85%の成績を得たが、本剤は呼吸器感染症にも有用な抗菌剤の一つと考えられ、今後の検討が望まれるところである。

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) 深谷一太：化学療法—最近の進歩。外科 44：1184, 1982

CLINICAL STUDIES IN RESPIRATORY INFECTIONS DISEASE

KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

DL-8280, a newly developed oral antibacterial agent, is a new nalidixic acid analog. DL-8280 has a broader spectrum and more potent antibacterial activity than other drugs of the nalidixic acid type. DL-8280 has higher antibacterial activity against gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa* than gentamicin.

DL-8280 was used in the treatment of 20 cases of respiratory infectious disease : 9 cases of acute bronchitis, 4 cases of bronchiectasis, each 2 cases of acute tonsillitis, acute pharyngitis and chronic bronchitis, and one case of pneumonia. DL-8280 was administered orally at a dose of 200 mg twice daily for 3 to 14 days and results obtained were excellent in one case, good in 16 cases, fair in one case and poor in 2 cases.

Adverse reaction such as drug eruption, drug fever, nausea, vomiting, diarrhea and dizziness were not observed.

From the above clinical experience, DL-8280 would be a clinically useful drug against respiratory infectious disease and is worth further studies.