

DL-8280 の基礎的、臨床的研究

島田 馨・浦山京子・稲松孝思

東京都養育院付属病院内科

安達桂子

同 細菌研究室

セフェム系薬剤を含む多剤に耐性の *S. aureus* 100 株に対する DL-8280 の MIC を測定したが、0.4 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の間で 98 株が発育を阻止され、残りの 2 株は 3.13, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値であった。

呼吸器感染症 4 例、腎盂腎炎 2 例、慢性膀胱炎 4 例に本剤を使用し、呼吸器感染症では著効 2、有効 1、やや有効 1 であり、腎盂腎炎を含めた尿路感染症では著効 3、有効 2、無効 1 であった。副作用や検査値異常を示した例はなかった。

第一製薬株式会社で開発されたキノリンカルボン酸系合成抗菌剤 DL-8280 の多剤耐性 *S. aureus* に対する MIC と老年者感染症における臨床検討成績を報告する。

方 法

1) 多剤耐性 *S. aureus* の MIC

1980 年 7 月より約 2 ヶ年間にわたり、東京都養育院付属病院で分離されたセフェム系薬剤を含む多剤耐性 *S. aureus* 100 株に対する本剤の MIC を測定した。この *S. aureus* は、大多数の β -lactam 剤に中等度から高度耐性を示し、メチシリン (DMPPC)、isoxazolyI 系ペニシリン剤、マクロライド剤、アミノ配糖体剤にも多数の株が高度耐性であった。MIC 測定は日本化学療法学会の標準法に準じ、 $10^6/\text{ml}$ の菌液を Müller-Hinton 培地 (BBL) に接種、 35°C 一昼夜培養後に判定した。

2) 臨床的検討

11 例の老年者の感染症患者を対象とした。うち 1 例 (症例 11) は胸部陰影、発熱、咳嗽があり、呼吸器感染症を疑って 4 日間本剤を使用した。慢性関節リウマチによる肺臓炎と判明したため効果判定の対象から除外した。

残りの 10 例の年齢は 67 歳から 96 歳にわたり、男子 4 例、女子 6 例で、対象となった感染症は気管支肺炎 1 例、気管支炎 3 例、腎盂腎炎 2 例、膀胱炎 4 例であった。呼吸器感染症 4 例はいずれも肺癌、肺気腫、陳旧性肺結核などの呼吸器病変を有し、尿路感染症 6 例も全例

が糖尿病や尿路障害が基礎にあり、6 例中 5 例は尿路障害が著明な慢性複雑性尿路感染症であった。

DL-8280 は 1 回 100 mg 1 日 3 回内服が 9 例 (効果判定から除外した症例 11 も含む)、50 mg 1 日 3 回と 150 mg 1 日 3 回内服が各 1 例で、投与期間は 4~14 日である。

臨床効果は従来からの基準¹⁾により判定し、また投与に際しての副作用や検査値異常をチェックした。

成 績

1) 多剤耐性 *S. aureus* の MIC

100 株中 98 株の MIC は、0.4~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、3.13 $\mu\text{g/ml}$, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ の株が各 1 株みられた (Table 1)。

2) 臨床成績

臨床成績の概要を Table 2 に示す。

症例 1 は左肺癌に合併した右肺の気管支肺炎で、約 1 ヶ月前より微熱、咳嗽、喀痰があり、胸部 X-P で左中肺野に悪性腫瘍による無気肺と左胸水貯留、右肺に気管支肺炎像を認めた。咳嗽、喀痰は DL-8280 投与 2 日目より減少、5 日目に消失、投与 6 日目に撮影した X-P で肺炎像は消失した。血沈、CRP の改善が不十分であったが悪性腫瘍のためと考えられたので、著効とした。

症例 2 は肺気腫と慢性気管支炎で咳嗽、膿性痰が多量で、*E. coli*, *Klebsiella* が検出されている。DL-8280 投与 2 日目に咳嗽、膿性痰は軽快し、投与 5 日目には消失、喀痰に常在細菌叢しか認められなくなったので著効とした。

Table 1 MICs of DL-8280 to 100 strains of multiresistant *S. aureus*

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.3	≥ 12.5
No. of strains		37	28	33	1	1	

Table 2 Clinical summary

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*		Effect		Side effect	Remarks
				Daily dose (mg ×)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count (/ml)	Clinical	Bacteriological		
1 T.Y.	83	F	Acute bronchopneumonia Lung cancer	100 × 3	7	2.1	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Torulopsis</i>		Excellent	Replaced	—	
2 T.H.	69	M	Chronic bronchitis Emphysema	100 × 3	12	3.6	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> Normal flora		Excellent	Eradicated	—	
3 Y.W.	75	M	Chronic bronchitis Old tuberculosis	100 × 3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella</i>		Fair	Unknown	—	
4 K.I.	77	F	Acute bronchitis Lung cancer	100 × 3	7	2.1			Good	Unknown	—	
5 S.M.	73	F	Pyelonephritis DM Primary biliary cirrhosis	100 × 3	10	3.0	<i>E. coli</i>	> 10 ⁵	Excellent	Unknown	—	
6 T.O.	70	F	Pyelonephritis DM Neurogenic bladder	100 × 3	5	1.5	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	> 10 ⁵ 10 ³	Good	Decreased	—	
7 S.K.	96	M	Chronic cystitis Prostate cancer	100 × 3	7	2.1	<i>E. coli</i> Enterococcus	> 10 ⁵	Excellent	Eradicated	—	Indwelling catheter
8 Y.K.	80	M	Chronic cystitis Prostate hypertrophy	50 × 3	7	1.05	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Enterococcus	> 10 ⁵	Excellent	Eradicated	—	Indwelling catheter
9 M.N.	75	F	Chronic cystitis Stricture of urethra	150 × 3	5	2.25	Enterococcus Enterococcus	> 10 ⁵ 10 ³	Good	Decreased	—	
10 S.H.	67	F	Chronic cystitis Uterus cancer	100 × 3	7	2.1	<i>Klebsiella</i> <i>Serratia</i> Enterococcus <i>P. aeruginosa</i>	> 10 ⁵ > 10 ³	Poor	Replaced	—	Indwelling catheter
11 S.H.	64	F	Pneumonia RA	100 × 3	4	2.2					—	

* Before treatment
• After treatment

症例3は陳旧性肺結核があり慢性気管支炎で通院中であつたが、咳嗽、膿性痰と呼吸困難が増強したので入院した。呼吸困難は2日目に消失したが、咳嗽、膿性痰の改善がないのでやや有効とした。

症例4は左肺癌があり、微熱、喀痰の増加から気管支炎の合併と診断した。DL-8280 投与2日目より咳嗽、喀痰の軽減、6日目に消失をみたが微熱が持続しているので有効とした。この発熱はその後の経過中消失した時期もあつたので、悪性腫瘍による微熱とは断定し難かつた。

症例5、症例6は糖尿病患者の腎盂腎炎である。症例5は著明な尿流障害のない *E. coli* による腎盂腎炎で、38.2°C に発熱、DL-8280 投与3日目より解熱傾向を示し、6日目に解熱、再発もなく著効例であつた。症例6は糖尿病性神経因性膀胱で常時大量の残尿があり、腎盂腎炎を反覆している例で、DL-8280 で膿尿と細菌尿の軽快を認め、CRP も6+から3+に低下し有効であつた。

症例7～症例10の膀胱炎は尿流障害の強い例で3例はカテーテル留置例である。DL-8280 により、症例7は *E. coli*, enterococcus の消失と膿尿の消失、症例8は *S. aureus*, *P. aeruginosa*, enterococcus の消失と膿尿の消失があつたので著効、症例9は膿尿は消失したが enterococcus が $10^3/\text{ml}$ 程度に残存したので有効、症例10は *Klebsiella*, *Serratia*, enterococcus が *P. aeruginosa* に菌交代し、投与終了時に強い膿尿もみられたので無効とした。

以上をまとめると呼吸器感染症4例では著効2、有効1、やや有効1、尿路感染症6例では著効3、有効2、無効1であつた。

臨床効果判定から除外した1例を含め11例で、副作用や DL-8280 によると思われる異常検査値を示した例はなかつた。

考 案

今回検討した多剤耐性 *S. aureus* はベンジルペニシリ

ン (PCG), DMPPC, isoxazoly 系ペニシリン剤などのペニシリン剤をはじめ、セフェム系薬剤にも高度耐性を示す株が多く、耐性パターンから新しい型の *S. aureus* と思われる。DMPPC 耐性 *S. aureus* は従来院内感染菌であつたが、最近では community-acquired の重症感染症の起炎菌として注目されている^{2,3)}。この多剤耐性 *S. aureus* に DL-8280 は 0.4～1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の低い MIC を示した。この MIC 分布は、第30回日本化学療法学会西日本支部総会で報告された DL-8280 の *S. aureus* への MIC 分布⁴⁾と同様である。したがってこれら新しい型の多剤耐性 *S. aureus* にも効果が期待できるが、今後臨床例での裏付けが必要であらう。

臨床的検討で、呼吸器感染症4例中3例に著効ないし有効を示したことが注目される。慢性気管支炎は老年者に多く、起炎菌も *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* など多岐にわたって、これらすべてをカバーできる経口剤はなかつたが、この点 DL-8280 は有望な薬剤と期待できる。慢性複雑性尿路感染症も起炎菌が多彩で *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia* など従来の経口抗菌剤で対処し難かつた菌による尿路感染症が多いため、この分野でも DL-8280 は期待できる薬剤である。

文 献

- 1) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefaclor の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-7): 259～263, 1979
- 2) SARAVOLATZ, L.D.; D.J. POHLOD & L.M. ARKING: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, a new source for nosocomial outbreaks. Ann. Intern. Med. 97: 325～329, 1982
- 3) LEVINE, D.P.; R.D. CUSHING, J. JUI & W. BROWN: Community-acquired methicillin-resistant staphylococcal endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann. Intern. Med. 97: 330～338, 1982
- 4) 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

MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION OF DL-8280

KAORU SHIMADA, KYOKO URAYAMA, TAKASHI INAMURA and KEIKO ADACHI

Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Antimicrobial activity of DL-8280 was determined on 100 multiresistant *S. aureus* strains. Ninety-eight out of 100 *S. aureus* strains were inhibited at the concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less.

Clinical evaluation was performed on 4 patients with RTI and 6 patients with UTI of the aged. Excellent response was observed in 5, good in 3, fair in 1 and poor in 1. No adverse effect was observed.