

呼吸器感染症に対する DL-8280 の臨床的検討

小林宏行・高村研二・武田博明・押谷 浩

杏林大学医学部第一内科学教室

新しいオキサジン系抗菌剤である DL-8280 の呼吸器感染症 50 例（慢性気道感染症再燃 45 例，肺炎 5 例）に対する臨床効果を検討した。

その結果，慢性気道感染症 45 例中著効 5 例，有効 33 例，無効 7 例，有効率 84.4%，肺炎 5 例中著効 1 例，有効 3 例，無効 1 例であった。推定起炎菌の推移は，*P. aeruginosa* 12 株中 5 株，*S. marcescens* 2 株中 1 株，その他 *H. influenzae*，*K. pneumoniae*，*S. pneumoniae*，*E. coli* 等では全株が陰性化した。

副作用は，1 症例に 2 度用い，それぞれ，頭重，頭重＋たちくらみが，また，1 例に胃部不快感＋下痢が訴えられたほか，とくに愁訴はみられなかった。GOT，GPT 上昇 1 例，GPT 上昇 1 例，好酸球増加 1 例がみられたが，いずれも一過性であった。

以上より，本剤はその抗菌スペクトラム，および今回の臨床成績から，とくに慢性気道感染症の感染性再燃に対し内服薬として十分な効果が期待でき，この領域での治療および患者管理に，新しい展開が期待される抗菌剤といえることができる。

DL-8280 はオキサジン系の新しい合成抗菌剤であり，基礎的検討の結果，グラム陽性菌 および グラム陰性菌に広く抗菌作用を有するとされている。また，この種の薬剤としては経口摂取による血中濃度も比較的高く，動物実験による肺への移行性も少なくとも従来の NFLX に比較して良好のようである。

そこで著者らは，このような本剤の特徴を背景に，いわゆる呼吸器の末梢領域における感染症に対して本剤の臨床的有用性を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

対象と方法

成人における肺炎，慢性気管支炎，気管支拡張症，びまん性汎細気管支炎等を対象に，本剤を 1 回 200 mg 1 日 3 回の連日投与を行い，その前後における臨床症状，検査所見の推移を観察した。

臨床効果判定は喀痰量および性状，発熱などの臨床所見および胸部 X 線像，白血球数，CRP 等を参考に判定し，また副作用は対象症例の愁訴，客観的所見のほか，末梢血一般所見，生化学的所見を観察した。

成績

1. 症例の背景 (Table 1)

74 例に投与されたが外来症例が主体であったため，経過が十分追跡できなかった例が 24 例にみられた。これら症例は除外し，経過が十分把握できた 50 例について集積した。

対象症例の背景をみると男 24 例，女 26 例，また年齢別では 20～40 歳 7 例，41～60 歳 20 例，61 歳以上 23 例であり症例の大部分は 40 歳以上の例であった。疾患別

にみると，慢性気管支炎 CB 39 例（症例 1～39），びまん性汎細気管支炎 DPB 6 例（症例 40～45），肺炎 Pn 5 例（症例 46～50）であった。うち BE は気管支拡張症合併を意味している。

起炎菌が推定された例は 23 例，検出された推定起炎菌は 25 株であり，すなわち 2 例が複数菌感染と考えられた（症例 21，34）。推定起炎菌の内訳は *S. pneumoniae* 2 株，*K. pneumoniae* 2 株，*H. influenzae* 5 株，*S. marcescens* 2 株，*E. coli* 2 株，*P. aeruginosa* 12 株であった。

また対象例を感染症状の重症度別に層別すると，軽症 Mi (Minimum advanced) 12 例，中等症 Mo (Moderately advanced) 37 例，重症 F (Far advanced) 1 例であり，中等症の例が 74% を占めていた。このうち，前投与抗菌剤無効例は 13 例 (26%) にみられ，これらはいわゆる難治例といえることができる。なお本剤が投与されていた期間は 4～21 日であった。

2. 喀痰中起炎菌の変化 (Table 2)

推定起炎菌 25 株の推移を観察した。*S. pneumoniae*，*K. pneumoniae*，*H. influenzae*，*E. coli* 等はいずれも消失がみられ，*S. marcescens* 2 株中 1 株が消失した。また *P. aeruginosa* 12 株中，消失 5 株 42%，減少 2 株 17%，不変 5 株 42% であった。

3. 臨床像の変化 (Table 3, Table 4)

本剤使用前に比較して使用直後の時点での各個所見の

Table 1 Clinical results

No.	Case Age-Sex	Diagnosis	Pre- medication	Causative organisms	Dosage (mg×times×days)	Sputum	Fever	WBC	CRP	ESR	Hb	Plate.	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat.	Side effect	Clinical effect
1	T.C. 64-F	CB(Mo)	—	O <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>H.influenzae</i> (+) N.f.	200×3×11	pm 40 m 1-2	37.4 36.4	7,900 4,100	5+ 1+	54 13	11.3 10.4	28.3 31.4	19 16	16 13	7.4 7.7	19.4 18.6	1.1 1.1	—	Good
2	K.S. 59-M	CB(Mo) BE	TOB	O <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>P.aeruginosa</i> (H) N.f.	200×3×5	pm 300 pm 300	36.7 36.4	9,300 9,600	4+ 3+	64 56	11.3 11.5	30.1 29.9	23 26	19 18	8.1 7.4	19.6 14.9	1.1 1.1	—	Poor
3	M.K. 54-M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×8	pm + —	37.3 36.6	5,900 6,300	2+ ±	61 34	10.6 10.1	29.1 25.4	19 17	17 21	7.9 7.7	—	—	—	Good
4	N.T. 71-M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×12	pm + m +	37.3 36.6	5,900 3,300	3+ —	71 34	11.6 10.4	19.6 16.4	16 19	14 16	8.0 7.7	14.4 15.1	0.6 0.9	—	Good
5	C.F. 59-F	CB(F) BE	CTX TOB	O <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>P.aeruginosa</i> (H) O <i>H.influenzae</i> (H) N.f.	200×3×5	pm 150 pm 150	37.0 37.6	8,900 10,100	4+ 3+	36 64	10.9 10.1	19.6 26.3	19 16	13 15	7.4 7.9	—	—	—	Poor
6	T.C. 64-F	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×8	pm 70 m 10	37.7 36.4	15,300 6,800	6+ 1+	39 24	11.6 10.8	31.6 30.3	24 16	21 14	10.3 8.4	24.1 19.4	1.1 1.1	—	Good
7	K.M. 73-F	CB(Mo)	AMPC	O <i>E.coli</i> (H) <i>P.maltophilia</i> (H) N.f.	200×3×8	pm + m +	37.1 36.6	7,600 5,100	2+ —	51 34	11.0 11.1	24.9 16.8	16 17	13 19	9.4 9.9	13.1 15.0	0.6 0.7	—	Good
8	O.R. 56-M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×8	pm + m +	37.1 36.7	9,100 7,600	3+ 1+	24 19	11.9 10.8	34.7 31.4	15 14	11 8	6.0 6.1	—	—	—	Good
9	S.S. 73-M	CB(Mo) BE	AMPC	O <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>P.aeruginosa</i> (H) O <i>K.pneumoniae</i> (H) N.f.	200×3×8	pm + pm +	37.2 36.8	7,900 8,400	3+ 3+	51 44	10.6 10.4	24.6 28.8	13 19	9 16	6.6 6.9	—	—	—	Poor
10	F.S. 54-M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×8	pm + m +	36.9 36.7	9,700 6,600	3+ —	49 24	13.0 13.1	34.1 30.7	19 17	17 18	7.1 6.0	19.4 16.4	1.0 0.9	—	Good
11	W.C. 72-F	CB(Mi)	CFS PIPC	O <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>K.pneumoniae</i> (+) <i>S.faecalis</i> (+) <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>P.maltophilia</i> (H) <i>S.faecalis</i> (+)	200×3×6	pm + —	37.1 —	7,800 —	4+ —	61 —	13.0 —	27.7 —	16 —	13 —	6.9 —	23.4 —	1.1 —	Stomach discomfort Diarrhea	Poor
12	T.S. 52-F	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×10	pm + m +	36.8 36.6	8,600 5,900	2+ —	28 19	13.0 13.4	19.6 16.6	17 19	11 15	7.1 6.9	16.1 15.4	1.0 0.9	—	Good
13	W.K. 72-M	CB(Mo) BE	—	<i>S.pneumoniae</i> (+) <i>T.glabrata</i> (+) N.f.	200×3×12	pm + m +	37.7 36.0	8,300 5,900	4+ —	34 21	11.6 11.0	24.3 30.0	19 14	17 17	7.9 7.7	15.4 16.9	0.8 0.8	GPT ↑	Good
14	Y.H. 60-F	CB(Mi)	CED	N.f.	200×3×10	pm + —	36.6 36.6	6,700 5,100	3+ 1+	7 4	14.6 13.0	31.3 34.1	17 16	9 10	9.1 8.0	14.1 13.9	0.7 0.7	—	Good
15	S.E. 70-M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×10	pm + m +	36.6 36.6	8,700 4,300	5+ 1+	19 24	15.1 13.4	39.4 29.6	24 17	21 13	11.3 9.4	25.3 19.0	0.9 0.6	—	Good
16	H.T. 59-F	CB(Mo)	CFS CTM	O <i>P.aeruginosa</i> (H) <i>S.faecalis</i> (+) <i>S.faecalis</i> (+)	200×3×17	pm + pm +	37.2 36.6	9,300 7,900	3+ 1+	34 26	11.0 10.6	26.7 25.5	25 31	21 29	9.9 9.0	14.3 19.1	0.9 0.9	—	Good

Table 1 (Continued)

No.	Case Age·Sex	Diagnosis	Pre-medication	Causative organisms	Dosage (mg×times×days)	Sputum	Fever	WBC	CRP	ESR	Hb	Plate.	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat.	Side effect	Clinical effect
17	51·M	CB(Mo)	—	○ <i>S. pneumoniae</i> (++)	200×3×15	pm + m +	37.5 36.7	8,100 3,300	4+	44 16	13.6 12.8	35.1 27.4	24 16	27 19	11.0 9.0	30.4 15.1	0.9 0.8	—	Good
18	59·M	CB(Mi)	—	—	200×3×5	pm +	36.8	7,700	2+	11	14.3	29.0	16	11	10.7	14.4	0.9	—	Good
19	65·M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×15	pm + m +	36.8 36.8	7,300 3,900	1+ ±	24 16	13.3 14.0	19.4 24.4	13 19	9	9.0	19.0	1.0	—	Good
20	76·F	CB(Mi)	—	N.f.	200×3×8	pm + m +	36.6 36.6	6,300 7,900	3+ —	40 23	11.0 11.1	19.5 21.3	19 16	18 17	6.9 6.7	—	—	—	Good
21	65·M	CB(Mo)	GED	○ <i>H. influenzae</i> (++) ○ <i>S. marcescens</i> (+)	200×3×8	pm +	36.6	7,500	2+	24	14.0	26.4	21	19	7.1	17.4	0.6	—	Good
22	65·M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×5	pm + m +	36.7 36.8	7,600 7,900	— 2+	9 14	14.4 13.9	24.4 29.1	18 18	16	7.6	—	—	—	Good
23	39·F	CB(Mo)	—	<i>K. oxytoca</i> (+)	200×3×11	pm + m +	37.8 36.4	10,900 6,300	4+ —	34 4	12.9 13.0	24.1 23.9	17 13	15 11	9.0 6.9	17.4 15.3	1.0 0.9	—	Good
24	59·M	CB(Mi)	—	N.f.	200×3×8	pm + m +	36.6 36.6	10,300 5,100	3+ —	19 11	13.9 12.8	24.4 18.4	19 17	11 13	8.1 7.9	17.4 15.0	0.8 0.9	—	Good
25	63·M	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×7	pm + m +	37.2 36.8	9,100 6,600	3+ —	26 13	13.9 13.8	39.3 31.3	14 13	11 10	6.4 6.9	—	—	—	Good
26	72·M	CB(Mo)	—	○ <i>H. influenzae</i> (++) N.f.	200×3×15	pm + m +	37.2 36.6	9,700 4,200	4+ ±	66 24	11.9 12.1	16.9 19.3	14 13	11 10	8.1 7.5	15.8 16.5	0.7 0.8	—	Good
27	35·F	CB(Mo)	—	○ <i>S. pneumoniae</i> (++) N.f.	200×3×8	pm + m +	37.2 36.5	14,600 6,800	4+ —	29 16	13.8 12.9	31.1 30.6	19 14	11 9	7.9 6.1	16.6 11.4	0.8 0.8	—	Good
28	41·M	CB(Mi)	—	<i>K. pneumoniae</i> (+) N.f.	200×3×10	pm + m +	36.4 36.5	9,100 6,200	1+ —	14 1	14.9 14.7	34.4 39.6	14 11	9	5.9 6.0	13.1 13.5	0.5 0.6	—	Good
29	54·M	CB(Mo)	ST	○ <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	200×3×6	pm + pm +	36.6 36.6	9,300 8,500	4+ 3+	64 45	16.4 15.9	35.9 34.4	24 23	20 11	8.4 9.1	21.3 24.3	1.3 1.2	—	Poor
30	53·M	CB(Mi)	—	<i>K. pneumoniae</i> (+) N.f.	200×3×8	pm + m +	36.8 36.6	7,700 6,100	2+ 1+	46 18	11.9 11.5	29.7 27.8	17 16	14 13	8.1 8.9	11.3 10.4	0.6 0.6	—	Good
31	47·F	CB(Mi)	—	N.f.	200×3×4	pm + m +	37.2 36.5	9,300 4,100	2+ —	34 20	10.9 11.4	24.6 29.4	35 38	29 26	13.0 11.6	15.1 15.0	0.6 0.9	—	Good
32	54·F	CB(Mi)	—	N.f.	200×3×8	pm + m +	36.5 36.5	6,900 4,600	2+ 1+	19 13	11.4 11.1	22.4 26.8	16 14	14 11	11.4 12.3	14.4 14.5	0.6 0.6	—	Good
33	64·F	CB(Mi)	AMPC	N.f.	200×3×8	pm + pm +	36.8 36.6	7,800 7,500	1+ 2+	16 14	10.4 10.2	24.6 30.1	17 59	19 63	10.1 10.4	14.1 15.3	0.9 0.9	GOT↑ GPT↑	Poor

Table 1 (Continued)

No.	Case Age-Sex	Diagnosis	Pre- medication	Causative organisms	Dosage (mg×times×days)	Sputum	Fever	WBC	CRP	ESR	Hb	Plate.	GOT	GPT	AI-P	BUN	Creat.	Side effect	Clinical effect
34	A.N. 59-M	CB(Mo)	—	○ <i>P. aeruginosa</i> (##) ○ <i>S. marcescens</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. marcescens</i> (##) <i>E. coli</i>	200×3×10	pm +	37.2	9,300	3+	41	11.4	29.5	17	14	10.1	19.9	0.9	—	Poor
						pm +	37.0	9,800	3+	49	10.3	35.3	16	11	9.9	21.3	1.0		
35	S.S. 57-M	CB(Mo)	—	○ <i>K. pneumoniae</i> (##)	200×3×8	pm +	38.6	14,100	4+	54	15.4	39.3	19	14	6.4	12.3	0.5	—	Excellent
36	S.M. 70-M	CB(Mi)	—	N.f.	200×3×8	m +	36.2	5,900	1+	11	14.9	36.6	17	11	6.0	15.0	0.6	—	Good
						m +	36.6	6,900	1+	18	11.4	27.7	24	19	9.3	14.1	1.0		
37	U.M. 64-F	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×8	pm +	36.5	7,100	—	21	10.4	21.4	23	21	9.6	13.5	0.9	—	Good
						pm +	36.8	6,300	3+	21	11.4	24.5	14	11	6.1	17.5	1.0		
38	K.M. 62-F	CB(Mo)	—	○ <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (+)	200×3×8	pm ##	36.6	9,600	3+	31	12.1	24.6	19	13	9.0	11.3	0.7	—	Excellent
						m +	36.6	8,100	1+	15	12.5	29.9	16	11	8.4	13.1	0.7		
39	T.K. 66-F	CB(Mo)	—	N.f.	200×3×8	pm #	36.9	5,900	2+	31	14.0	19.1	35	31	11.3	17.7	1.0	—	Good
						m +	36.5	7,700	1+	27	13.9	25.4	31	24	11.5	15.0	0.9		
40	N.A. 65-F	DPB (Mo)	—	○ <i>H. influenzae</i> (##)	200×3×8	pm +	38.4	13,600	6+	34	11.9	19.9	17	21	7.9	24.1	1.1	—	Excellent
						m ±	36.6	7,700	1+	9	10.9	23.4	16	14	8.1	19.1	0.9		
41	S.K. 38-F	DPB (Mo)	—	○ <i>P. aeruginosa</i> (##) N.f.	200×3×8	pm +	37.2	9,100	3+	21	11.6	21.3	16	13	10.9	9.8	0.7	Headache Vertigo	Good
						m +	36.6	5,100	—	10	12.0	22.6	13	11	9.6	10.1	0.7		
42	F.N. 39-F	DPB (Mo)	CEX	○ <i>E. coli</i> (++)	200×3×8	pm #	37.2	11,300	4+	43	14.6	39.1	15	13	6.1	15.4	0.5	—	Good
						m +	36.5	6,100	—	9	13.9	33.9	13	10	6.0	14.6	0.5		
43	N.H. 60-F	DPB (Mo)	—	○ <i>H. influenzae</i> (##)	200×3×21	pm +	37.6	14,500	6+	36	15.4	26.5	13	10	9.6	9.6	0.6	—	Excellent
						pm +	36.6	5,300	—	1	13.4	31.1	11	10	9.1	11.3	0.6		
44	Y.J. 39-F	DPB (Mo)	AMPC CFS	○ <i>P. aeruginosa</i> (##)	200×3×21	pm 70	37.1	9,100	3+	22	15.3	29.3	21	17	9.4	15.2	1.0	—	Excellent
						—	36.7	5,300	—	10	14.8	31.4	15	11	8.6	15.8	0.8		
45	S.K. 38-F	DPB (Mo)	MINO	○ <i>P. aeruginosa</i> (##)	200×3×14	pm 40	36.8	9,100	4+	51	14.0	21.4	19	13	9.6	11.0	0.8	Headache Eosino. ↑	Good
						—	36.6	7,100	—	8	13.3	25.6	16	9	9.9	10.9	0.9		
46	O.U. 26-F	Pn(Mo)	—	N.f.	200×3×8	m +	37.6	12,900	5+	21	15.4	34.6	25	21	10.4	—	—	—	Good
						—	36.7	6,500	1+	11	14.1	28.3	17	14	8.1	—	—		
47	A.T. 74-F	Pn(Mo)	—	N.f.	200×3×15	pm +	38.2	14,900	4+	36	14.1	31.4	26	24	7.9	14.9	1.0	—	Good
						—	36.3	5,100	—	13	13.5	26.4	18	16	7.1	15.4	0.9		
48	A.T. 54-M	Pn(Mi)	—	<i>S. pneumoniae</i> (+)	200×3×8	pm #	37.8	5,500	4+	23	13.9	30.4	19	17	8.0	20.4	0.9	—	Excellent
						—	36.5	4,100	—	4	12.4	24.1	16	13	7.7	16.6	0.9		
49	H.S. 64-F	Pn(Mo)	—	N.f.	200×3×4	pm +	37.7	9,000	4+	69	10.6	27.8	19	13	7.8	16.4	1.1	—	Poor
						pm +	37.4	9,200	3+	34	10.3	29.3	17	19	8.7	18.4	1.1		
50	F.T. 72-M	Pn(Mo) CB	—	<i>H. influenzae</i> (++)	200×3×10	pm #	37.4	6,800	3+	41	12.4	32.3	24	21	9.6	15.4	0.9	—	Good
						m +	36.5	4,400	1+	18	12.1	36.7	19	24	9.0	18.1	.0		

Before
After

Table 2 Bacteriological effects

Strains	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. pneumoniae</i>	2	2 (100 %)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100 %)	0
<i>H. influenzae</i>	5	5 (100 %)	0
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0%)	Unchanged 1
<i>E. coli</i>	2	2 (100 %)	0
<i>P. aeruginosa</i>	12	5 (41.7%)	Unchanged 5 Decreased 2

Table 3 Changes in clinical symptoms and laboratory findings (chronic respiratory tract infection)

Items	0	I	II	III	IV	?
Sputum		10	30	5		
Fever	21	21		3		
WBC	16	23		4		2
CRP		21	11	11		2

Table 4 Changes in clinical symptoms and laboratory findings (pneumonia)

Items	0	I	II	III	IV	?
Sputum		3	1	1		
Fever		4		1		
WBC	2	2		1		
CRP		2	2	1		

Table 5 General clinical effects

Diagnosis	Clinical effects				Efficacy rate
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic bronchitis (39)	2	30	0	7	82.1%
Diffuse pan-bronchiolitis (6)	3	3	0	0	100 %
Sub total (45)	5	33	0	7	84.4%
Pneumonia (5)	1	3	0	1	80.0%
Total (50)	6	36	0	8	84.0%

変化を観察した。主として喀痰量、体温、白血球、CRP値をとりあげた。各症状、所見とも、当初から有意性がなかったものを0、当初に存在し使用後完全に消失したものをI、有意改善したものをII、不変をIII、悪化をIV、不明を?として表わし、集計は慢性気道感染症と肺炎とに分けて行った。

慢性気道感染症45例において喀痰はほとんどが当初pm痰を喀出していたが、このうち消失10例22%、有意減少30例67%、不変5例11%であった。有意減少例30例中28例はpm痰よりm痰への性状変化がみられ

た。発熱は当初45例中21例を除き24例にみられ、そのうち21例88%に平熱化がみられた。白血球数増加は当初45例中16例を除き29例にみられた。うち正常化23例85%、不変4例15%、不明2例であった。CRPは2段階以上の変動を有意変動としてみると当初45例全例が陽性例であり、このうち陰性化21例47%、有意改善1例24%、不変11例24%、不明2例であった。

一方、肺炎例5例でみると、喀痰量は5例中消失3例、減少1例、不変1例、発熱は5例中、平熱化4例、不変1例、白血球異常は5例中3例に示され、うち2例

が正常化した。

4. 総合臨床効果 (Table 5)

以上の各臨床症状、所見のほかに血沈値等をも参考に総合臨床効果を判定した。慢性気管支炎 39 例中 著効 2 例、有効 30 例、無効 7 例で有効率 82.1% であった。びまん性汎細気管支炎 6 例中 著効 3 例、有効 3 例であり、両者を併わせて慢性気道感染症という観点からみると (Sub total) 45 例中 著効 5 例、有効 33 例、無効 7 例、有効率 84.4% であった。

一方、肺炎例は症例数が 5 例であったが、5 例中 著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であった。

以上をまとめると、50 例中、著効 6 例 12.0%、有効 36 例 72.0%、無効 8 例 16.0% であり、有効率は 84.0% であった。

5. 無効例の解析

慢性気管支炎 7 例、肺炎 1 例に無効例がみられ、これら症例に対し臨床像の解析を試みた。

症例 2 10 年以上におよぶ病歴を有する慢性気管支炎と右上中肺野に honeycomb 様の陰影を有する気管支拡張症合併例である。ほとんどの抗菌剤に抗療法性であり *P. aeruginosa* を長期間排出している例である。一時、アミノ配糖体の経気管支ファイバーによる注入療法を試みたがやはり効果は得られなかった。今回、TOB 静注療法無効のため本剤が投与されたが、喀痰量、性状、菌数とも不変であり本剤は 5 日間投与で中止された。以上の病歴から本例は器質的障害が高度で通常投与法の抗菌剤の効果を期待するには無理な例と考えられた。

症例 5 慢性気管支炎、気管支拡張症、さらにロイマトイドドラングによる高度な肺の線維化を有している *P. aeruginosa* 排菌例である。過去 4 年来入院中であり、喀痰は常に膿性痰 150 ml 程度排出例であった。すでに試みた種々の抗菌剤にても一時的には小康を得ることもあったが、その他は効果がみられなかった例である。CTX, TOB の併用にて効なく本剤を試みたが臨床症状の好転は得られなかった。本例も、肺の器質的障害が高度ですでに抗生剤の射程範囲外にある症例と考えられた。

症例 9 広範囲陳旧肺結核による左荒無肺と気管支拡張症がみられる例であった。30 年の病歴を有し過去 5 年間 *P. aeruginosa* 排菌例である。本剤が試みられたが症状改善せず、上記症例と同様な理由で治療効果がきわめて期待しがたい例と考えられた。

症例 11 脳卒中後遺症を合併した慢性気管支炎例であり 2 ヶ月来、抗療法性に膿性痰と *P. aeruginosa* が持続していた。CFS, PIPC 併用療法に無効であり本剤が試みられたが臨床像の改善は得られなかった。本剤投与終了時 *P. maltophilia* が検出されていた。肺胞気道等の

器質的障害は胸部レ線で観察する限り著明ではない。さらに治療方法の工夫により好転も期待し得る例とも考えられるが、過去における抗菌剤無効であったごとく、ある程度進展した難治例とみることができよう。

症例 29 5 年来、慢性気管支炎があり、ときに再燃、呼吸不全を呈し、また常時肺性心の状態にある *P. aeruginosa* 排菌例である。今般、膿性痰が増加し来院、本剤を投与したが無効。入院により CTX, CFS が用いられ好転した例である。本例は肺胞気道系の器質的障害も高度であり、やはり抗菌剤の血中濃度を高め肺内濃度を上昇させる試みによりはじめて効果が得られるようであり、経口剤として限界外にある例とみられた。

症例 33 常に少量の膿性痰を喀出している例であり、その他の感染症状は強くなく、また喀痰中起炎菌は頻回の検索にもかかわらず不明であった。AMPC にて膿性痰不変、本剤にても不変であった。感染症状が細菌により発生しているかも不明であり、また、他の観点から本剤無効の理由を考察したが明確にこの点を説明でき得る事由を見出し得なかった。

症例 34 左肺に広範な陳旧結核、気管支拡張症および膿胸腔を有している例である。ときに膿性痰が出現するが、通常は比較的“dry”な症状のみである。*P. aeruginosa* は検索毎にみられるが、今般、膿性痰が増加し本剤が投与されたが無効であった。肺組織の線維化に伴い経口抗菌剤の移行が阻止されている例と考えられる。本剤投与終了後 Monobactam 静注により症状の好転が得られた。

症例 49 脳卒中後遺症にてリハビリテーション中に肺炎が発生した例である。本例は喀痰を喀出する習へきがなく、常に喘鳴がみられる。本剤内服にて無効、いわゆる老人の嚥下性肺炎も考えられ、嫌気性菌の関与も推測された。

6. 副作用

1) 愁訴、症状について

頭重、たちくらみの同時に出現した 1 例 (症例 41)、頭重 1 例 (症例 45)、および、胃部不快感、下痢の同時に出現した 1 例 (症例 11) がみられた。

症例 45 は 46 kg の女性、本剤 1 回 200 mg 1 日 3 回投与開始 3 日後より頭重が出現した。この頭重は不連続的でありときに消失したという。本剤投与継続後治療目的を得て中止、以後消失したという。当時本剤との因果は不明であったが、再び本剤内服により出現 (症例 41) 本剤の副作用と判定した。

症例 41 は症例 45 と同一例である。今回は本剤 1 日 600 mg 投与 3 日後より、頭重、たちくらみが出現したが、本剤を 7 日間継続、治療目的を得て本剤が中止され

Photo. 1 Chest X-ray photograph
(S. 57. 7. 7.)

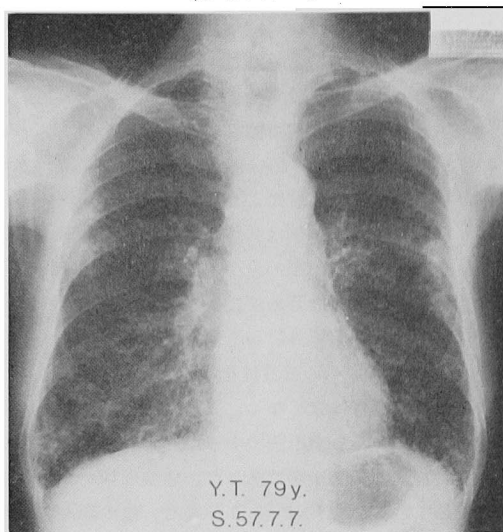
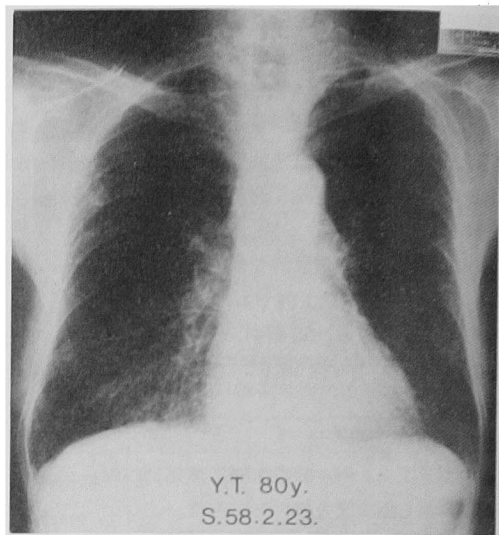


Photo. 2 Chest X-ray photograph
(S. 58. 2. 23.)



た後、これら症状は消失した。

症例 11 は、39 kg の女性、本剤 1 回 200 mg 1 日 3 回投与開始 2 日後に軽度の胃部不快感を伴う下痢が出現したが、投与中止には至らなかった。

2) 臨床検査値異常について

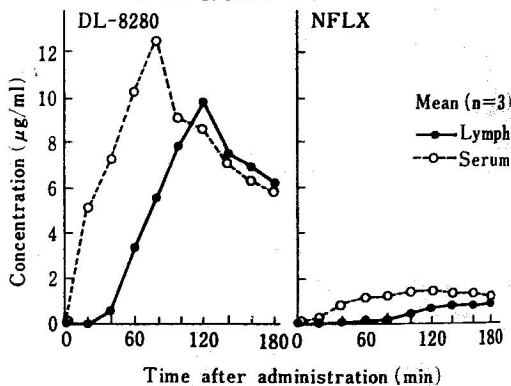
症例 45 に好酸球増加 4%→10%, 710/mm³, 症例 13 に GPT 上昇 17→54→17, 症例 33 に GOT 17→59, GPT 19→63 の上昇がみられた。いずれも一過性であり、これらにもとづく症状はみられなかった。

7. (付) 短期間反復投与法の試み

本剤は経口剤で外来投与が可能であり、かつ抗菌スペクトラムからみて、慢性気道感染症の感染性再燃に適した薬剤と考えられた。そこで、かかる疾患管理の上で膿性痰の増強あるいは発熱時に早期に 1~3 日内服させ、治療目的が得られた場合は内服中止し、これを反復する方法を行った。そして長期間にわたり症例を追跡する企画を行っているが、その結果はいずれ報告するとし、今回はそのうち典型的効果を得た 1 例を呈示する。

79 歳、男、びまん性汎細気管支炎の診断のもとに過去 3 年間、せき、痰に悩まされており、ときに発熱があったという。呼吸困難 H-J 3~4 度、昭和 57 年 7 月、発熱、膿性痰増加を主訴として当院初診、喀痰中より *P. aeruginosa* が認められた。本剤 1 日 600 mg を 2 日間内服後、喀痰はほとんどみられなくなり、発熱も消退した。投与後喀痰検査は行っていない。以後も当初は月に 2~3 度程度発熱、膿性痰増加のたびに本剤を 1~3 日間内服、治療目的を得ている。*P. aeruginosa* は、10 月頃より検出されなくなり、有意菌はむしろ、再燃の度に *H. infl.*

Fig. 1 Pulmonary lymph and serum levels of DL-8280 and NFLX in rabbits (100 mg, p.o.)



uenzae と変化した。昭和 57 年 12 月頃より膿性痰出現も月 1 度程度となり呼吸困難も恒常時 H-J 1~2 度と改善が示された。昭和 58 年 2 月まで、月に 1~2 度程度本剤が投与され、その投与期間も 1~2 日程度となり全身状態の改善がみられた。この間の胸部レ線像はきわめて改善が示されている (Photo. 1, Photo 2)。

考 察

DL-8280 は、グラム陽性菌、陰性菌に幅広い感受性を有するとされている。とくに呼吸器感染症における主な起炎菌である *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* 等にいずれもすぐれた感受性を有している。また 200 mg 投与で空腹時、非空腹時における血中濃度の差異は大きくなく、かつ 1.5~2.0 μg/ml のピーク値が呈されている。

一方、動物実験ではあるが肺内移行性も比較的良好に示され、また著者らが家兎を用いた場合の肺内リンパ液の移行性を観察した結果でも NFLX に比してリンパ液への移行がすぐれており、かつ長期間持続していることが示されていた (Fig. 1)。

これらの基礎的成績から、ヒトの呼吸器感染症、とくにグラム陰性菌の関与が高頻度にみられる慢性気道感染症に適した薬剤と考えられよう。このような背景から、今回 45 例の慢性気道感染症に対して本剤が試みられたわけである。

対象は、いわゆる中等度程度の慢性感染症が多かったわけであるが 84.4% の有効率が得られた。うち 6 例はいわゆる難治性とされているびまん性汎細気管支炎例であったが、例数は少ないがこの群に 100% の有効率を得たことは特筆すべきことと考えられる。また、*P. aeruginosa* 起炎例 12 例中 5 例 42% に除菌をみたことは、この種の疾患に対して経口剤として期待し得る以上の効果が得られたものとみなすこともできよう。

一方、現在、一般の呼吸器臨床面において臨床家ももっとも困難している問題の一つとして、慢性気道感染症の外来管理の問題を挙げることができる。すなわち、症例の多くは、軽度から中等度の息切れを有し、月に、あるいは 2~3 カ月に何回かは喀痰量増強を始めとする感染症状が発現し、その度に休職したり、入院治療を受けたりしている症例の管理である。これら症例の多くはグラム陰性菌あるいは緑膿菌が関与することが多く、場合によっては緑膿菌を含めた複数菌感染もみられている。かかる症例に対して、従来は入院による注射剤投与の方法が主として試みられていたわけであるが、今般本剤の試験により、対象例に相当期待できる効果がみられたこ

とより、本剤はかかる感染症治療に対して新しい展開がなされた抗菌剤であるといえよう。

さらに、長期間にわたり感染を反復する慢性気道感染症の症例に対して、感染初期に、本剤を 1~3 日間程度内服することにより、十分な治療目的が得られるようである。現在これに関しては、成績をさらに集積中であるが、かかる内服方法の反復により、少なくとも昨冬は従来ほど喀痰をはじめとする感染症状の遷延化に悩まされることは少なかったという症例があるようである。その中のびまん性汎細気管支炎の 1 例を呈示したが、やはり感染症状を早期に離脱することにより、長期的にみて胸部レ線像の改善が得られていた。本剤がグラム陰性菌にも幅広く有効であること、かつ経口剤で比較的容易に治療を受け易いとの特性にもとづいた投与法であろう。もちろん、この投与法をさらに普遍化するためには本剤の安全性を十分考慮すべきであろうと考える。

副作用について、その構造式より、中枢神経等障害がもっとも予測されていたが、著者らの 50 例中では 1 例に 2 件、頭重およびたちくらみがみられた程度であったが本例は 2 度とも内服を続けていた。本剤内服中止後直ちに消失したという。しかしながら、症例の集積とともにこの種の副作用が出現することも推測されるので、この点十分留意すべきであると考ええる。

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) TAKAMURA, K.: Experimental study on lymph transfer of some new antibiotics. 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983 (発表予定)

CLINICAL STUDIES OF DL-8280 ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA, HIROAKI TAKEDA
and HIROSHI OSHITANI

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

The clinical effects of DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent for oral use of oxazine derivative, on respiratory tract infections were studied.

DL-8280 was administered 200 mg, t.i.d. for 4 to 21 days to 45 patients of chronic respiratory tract infections and 5 patients of pneumonia.

Therapeutic effective rate was 84.4% in chronic respiratory tract infections and 80.0% in pneumonia.

Pathogens isolated were as follows; *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens*, *E. coli* and *P. aeruginosa*. All the isolates were eradicated except 7 strains out of 12 strains of *P. aeruginosa* and 1 strain out of 2 strains of *S. marcescens*.

As for side effects, there were 1 case with headache, 1 case with headache and vertigo, 1 case with stomach discomfort and diarrhea, 1 case with elevation of GOT and GPT, 1 case with elevation of GPT and 1 case with eosinophilia. But these cases were slight and none of patients was stopped medication.

From these results, DL-8280 was considered to be highly effective against lower respiratory tract infections including refractory cases.