

内科領域における DL-8280 の臨床的検討

小花光夫・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

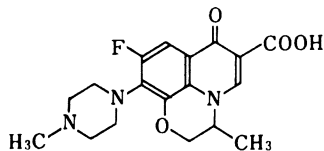
Nalidixic acid 誘導体の新合成抗菌剤である DL-8280 に関して、その臨床的効果を検討した。対象は 25 例で男性 5 例、女性 20 例、年齢は 24 歳から 77 歳までで、平均年齢は 54.3 歳であった。感染症の内訳は気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 1 例、急性腎盂腎炎 7 例、急性膀胱炎 6 例、慢性膀胱炎 7 例であった。本剤 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与し、1 日投与量は 600 mg、投与期間は 5~12 日間、平均 6.8 日間であった。

臨床効果としては気管支肺炎 1 例中 1 例著効、急性気管支炎 2 例中 2 例有効、慢性気管支炎 1 例中 1 例有効、急性扁桃炎 1 例中 1 例有効、急性腎盂腎炎 7 例中 7 例有効、急性膀胱炎 6 例中 6 例有効、慢性膀胱炎 7 例中 6 例有効、1 例無効であり計 25 例中 24 例が有効以上で有効率 96.0% であった。起炎菌を同定し得た 21 例では菌交代をきたした 1 例を除き残り 20 例で菌消失をみた。

投与中にみられた副作用としては、急性気管支炎で本剤 1 日 600 mg、10 日間投与にて全身に発疹の出現した症例が 1 例あったが、投与中止後速やかに消失した。検査値の異常としては S-GPT 値の上昇 (30→40 IU)、S-GOT、S-GPT、Al-P 値の上昇 (S-GOT 27→47 IU、S-GPT 12→75 IU、Al-P 81→170 IU)、BUN 値の上昇 (20.9→28.1 mg/dl)、好酸球数の増多 (0→750/mm³) が各 1 例ずつみられたが、いずれも本剤投与中止後、正常値に復した。

DL-8280 は 1980 年第一製薬研究所において開発された nalidixic acid (NA) 類縁のオキサジン系の合成抗菌剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示したとおりである。本剤の *in vitro* における抗菌スペクトラムをみると、グラム陰性桿菌群では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus* sp. はいうまでもなく、NA が無効である *P. aeruginosa* にまでおよび、NA 耐性の *E. coli* に対しても有効であり、また *S. aureus*, *S. pyogenes* などのグラム陽性球菌に対しても抗菌力を示す。さらに上記のような好気性菌ばかりでなく嫌気性菌に対しても有効であり、その抗菌力は NFLX と同等ないしはそれ以上であることが知られている¹⁾。われわれはこのような基礎的評価をふまえ、内科領域の感染症において本剤の臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 対象ならびに方法

投与対象は昭和 57 年 1 月から昭和 57 年 6 月までの間に、川崎市立川崎病院内科を受診した外来患者および同期間の入院患者で、男性 5 例、女性 20 例の計 25 例、年

齢は 24 歳から 77 歳にわたり、平均年齢は 54.3 歳であった。

感染症の内訳は気管支肺炎 1 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 1 例、急性腎盂腎炎 7 例、急性膀胱炎 6 例、慢性膀胱炎 7 例である。

投与量および投与方法については、1 回量 200 mg、1 日 3 回、1 日量 600 mg を 1 錠 100 mg の錠剤にて経口投与した。投与期間は 5~12 日間、平均 6.8 日間、投与総量は 3.0 g から 7.2 g であった。

効果判定は細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には、呼吸器感染症の場合には発熱、喀痰性状、喀痰量などの臨床症状および血沈、CRP、白血球増多などの検査所見の改善から、また尿路感染症の場合には発熱、頻尿、排尿痛、腰部痛などの臨床症状および尿沈渣所見、血沈、CRP、白血球増多などの検査所見の改善から判定した。

II. 成績

症例の一覧表を Table 1 に示した。

症例 1 は気管支肺炎例で喀痰培養では常在菌のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが、投与 5 日目に胸部 X 線上の浸潤影が消失し、症状も改善し、臨床的には著効であった (Fig. 2)。

症例 2 および症例 3 は急性気管支炎例で、症例 3 は基

Table 1 Summary of cases treated with DL-8280

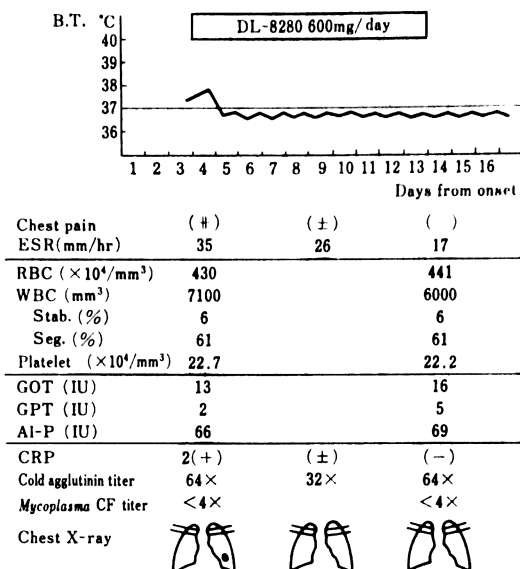
No.	Case	Age	Sex	Infection Primary disease	Treatment			Isolated organism*	Effect		Side effect
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1	S. N.	28	F	Bronchopneumonia (-)	200×3	10	6.0	Resident flora Resident flora	Unknown	Excellent	(-)
2	S. H.	43	M	Acute bronchitis (-)	200×3	10	6.0	Resident flora Resident flora	Unknown	Good	Skin eruption
3	S. K.	44	F	Acute bronchitis Old tuberculosis	200×3	5	3.0	Resident flora Resident flora	Unknown	Good	(-)
4	S. M.	73	F	Chronic bronchitis (-)	200×3	7	4.2	<i>H. parahaemolyticus</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
5	T. H.	31	M	Acute tonsillitis (-)	200×3	7	4.2	Resident flora Resident flora	Unknown	Good	(-)
6	C. M.	26	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	7	4.2	<i>Micrococcus</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
7	K. A.	73	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	5	3.0	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
8	Y. N.	25	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	5	3.0	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
9	M. S.	42	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	7	4.2	<i>S. viridans</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
10	F. M.	60	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	7	4.2	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
11	M. M.	34	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	6	3.6	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
12	F. S.	50	F	Acute pyelonephritis (-)	200×3	8	4.8	<i>E. cloacae</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)
13	S. K.	77	F	Acute cystitis Hypertension, chronic nephritis	200×3	7	4.2	<i>E. coli</i> ≥ 10 ⁵ /ml (-)	Eradicated	Good	(-)

Table 1 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary disease	Treatment			Isolated organism*	Effect		Side effect
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
14	A. S.	65	F	Acute cystitis Dementia	200×3	7	4.2	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
15	F. H.	72	F	Acute cystitis Hypertension, coronary sclerosis	200×3	6	3.6	<i>E. coli</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
16	H. K.	74	F	Acute cystitis DM, hypertension	200×3	7	4.2	<i>E. coli</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
17	T. C.	45	F	Acute cystitis Hypertension	200×3	7	4.2	<i>P. mirabilis</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
18	Y. M.	24	F	Acute cystitis (-)	200×3	5	3.0	<i>E. coli</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
19	H. T.	75	F	Chronic cystitis Cerebral hemorrhage	200×3	5	3.0	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
20	Y. S.	61	F	Chronic cystitis Cerebral hemorrhage	200×3	5	3.0	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
21	A. T.	74	F	Chronic cystitis DM, cerebral thrombosis	200×3	12	7.2	<i>P. aeruginosa</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
22	H. M.	70	M	Chronic cystitis Hypertension, paraplegia	200×3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
23	M. M.	76	F	Chronic cystitis Cerebral thrombosis, hypertension	200×3	7	4.2	<i>K. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Good	(-)
24	T. M.	56	M	Chronic cystitis Cerebral thrombosis, diabetic nephropathy	200×3	7	4.2	<i>S. epidermidis</i> G. N. B	Replaced	Poor	(-)
25	K. S.	60	M	Chronic cystitis Cerebral thrombosis, schizophrenia	200×3	5	3.0	<i>E. coli</i> (-)	Eradicated	Good	(-)

* Before treatment
After treatment

Fig. 2 Case 1, S.N., 28 y.o., F,
bronchopneumonia



礎疾患として陳旧性肺結核を有していた。いずれも喀痰培養では常在菌のみ検出され起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的には有効であった。

症例4は慢性気管支炎例で、喀痰培養にて *H. parahaemolyticus* が検出され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。

症例5は急性扁桃炎例で起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的には有効であった。

これら呼吸器感染症5例では全例で有効以上であり有効率は100%であった。

症例6から症例12までは急性腎盂腎炎例で全例女性であり、尿培養にて *E. coli* が4例、*E. cloacae*, *S. viridans*, *Micrococcus* が各1例で $10^5/\text{ml}$ 以上検出された。いずれの症例も細菌学的にも臨床的にも有効であった。

症例13から症例18までは急性膀胱炎例で、やはり全例女性であり、症例18を除いて各種の基礎疾患を有していた。尿培養にては *E. coli* が4例、*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* が各1例で $10^5/\text{ml}$ 以上検出されたが、全例で細菌学的にも臨床的にも有効であった。

症例19から症例25までは慢性膀胱炎例で全例で脳血管障害を初めとする基礎疾患を有していた。尿培養にては *K. pneumoniae* が3例、*P. aeruginosa* が2例、*E. coli*, *S. epidermidis* が各1例で $10^5/\text{ml}$ 以上検出された。*S. epidermidis* の1例で腸内細菌以外のグラム陰性桿菌に菌交代を認め、臨床的にも無効であった以外は残り6例で細菌学的にも臨床的にも有効であった。

尿路感染症20例の臨床的評価では有効19例、無効1例で有効率は95.0%であった。

呼吸器感染症と尿路感染症計25例の臨床的評価では有効以上24例で、有効率は96.0%という結果であった。

III. 副作用

本剤の投与中、症例2で痒疹を伴う発疹の出現を認めた。本症例は急性気管支炎で1日600mg10日間本剤を投与、終了後に全身性の発疹を伴って来院した外来患者で、実は、投与4日目の来院時に既に数個の発疹が大腰伸側に出現していたことが後で患者よりの申告で判明した。本例はその後、抗ヒスタミン剤の内服および外用剤の対症療法にて約4週後発疹の軽快をみた。他にとくに副作用と考えられる症状を呈した症例はなかった。

投与前後に施行した末梢血、肝機能、腎機能検査などの成績はTable 2に示したとおりである。症例5では投与後、S-GPT値の上昇、症例14ではS-GOT、S-GPT、Al-P値の上昇、症例15ではBUN値の上昇を認めたが、いずれも軽度で本剤投与中止後、正常値に復した。症例6では投与後、軽度の好酸球数の増多を認めた。以上の他には本剤投与により著しい検査値の異常を認めた症例はなかった。

IV. 考 案

今回、われわれは内科領域の感染症に対するDL-8280の臨床的検討を行ったが、その成績は尿路感染症の場合、投与症例20例中細菌学的にも臨床的にも有効であった例は19例で、有効率95.0%という極めて良い成績が得られた。しかも、*P. aeruginosa* が原因菌であった場合にも有効であった点は注目値する。また、症例13で検出された *E. coli* はディスク法ではNA耐性であったが、本症例にも有効であり、本剤の高い有用性が示唆された。

S. epidermidis が菌交代をきたし、臨床的にも無効であった症例24はバルーンカテーテル留置中であり、中等度の慢性腎不全と糖尿病さらに高度の貧血を伴った全身状態のかなり不良な症例であり、このような宿主側の条件が少なからず関与していたものと考えられる。

呼吸器感染症に対しては投与症例が計5例と少なく、十分な検討は行えなかったが、全例で臨床的に有効であった。従来のNA系薬剤で呼吸器感染症に対してはほとんど用いられなかった点を考慮すると、抗菌力の改善と同時に臓器移行の改善も考えられ、呼吸器感染症への効果が期待される。

副作用に関しては発疹1例、S-GPT値上昇、S-GOT、S-GPT、Al-P値上昇、BUN値上昇、好酸球増多が各1例認められたが、いずれも軽度で可逆性であった。

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRTN (mg/dl)
1	Before	430	12.2	37.1	7,100	0	0	67	31	2	22.7	13	2	66	0.88	8.1	0.8
	After	441	12.8	38.9	6,000	0	0	67	27	6	22.2	16	5	69	0.98	11.4	1.0
2	Before	503	17.2	49.8	4,900	0	0	57	38	5	24.2	29	17	100	0.38	10.3	1.1
	After	515	17.3	50.8	8,900	0	1	62	34	3	31.1	26	25	111	0.44	12.5	1.1
3	Before	462	11.2	36.0	8,800	0	1	61	34	4	41.0	18	8	103	0.60	6.8	0.7
	After	435	10.4	33.5	5,800	0	0	67	30	3	29.8	18	5	99	0.32	7.7	0.7
4	Before	473	14.1	43.0	6,300	0	0	60	34	6	21.3	18	5	149	0.40	17.6	0.7
	After	464	13.8	42.8	5,800	0	0	55	35	5	25.4	20	10	140	0.30	15.6	0.7
5	Before	469	14.4	44.9	8,800	0	0	43	49	8	23.8	23	30	195	0.52	10.7	1.1
	After	470	14.2	45.0	8,000	0	0	54	41	5	44.6	23	40	126	0.48	13.4	1.0
6	Before	445	14.3	41.9	5,700	0	0	65	29	6	37.6	16	4	112	0.55	16.5	0.9
	After	408	12.8	39.6	5,000	0	15	47	33	5	36.6	14	5	93	0.46	16.3	0.8
7	Before	411	11.9	36.6	5,100	0	0	67	24	9	30.9	23	21	180	0.07	9.1	0.9
	After	452	13.0	41.0	9,900	0	1	64	29	5	51.7	21	16	167	0.26	9.1	0.9
8	Before	380	11.6	35.8	6,200	0	1	63	30	6	22.9	16	10	57	0.76	14.5	0.9
	After	387	11.9	35.4	3,800	0	0	31	65	4	28.4	17	2	68	0.54	12.8	0.8
9	Before	356	10.5	31.5	2,600	0	0	58	33	9	19.1	12	7	78	0.75	9.1	0.7
	After	380	11.2	34.5	3,400	0	3	62	31	4	21.2	12	3	71	0.73	9.0	0.7
10	Before	418	12.4	36.1	11,700	0	0	62	35	3	19.0	22	21	118	0.37	9.4	0.8
	After	412	11.8	36.1	4,600	0	1	57	35	7	24.2	28	15	121	0.34	12.1	0.9
11	Before	414	12.2	37.3	7,200	0	1	54	38	7	35.6	17	14	133	0.34	8.3	0.7
	After	403	11.8	36.6	5,100	0	1	59	37	3	33.7	17	11	110	0.46	10.6	0.8
12	Before	454	13.0	41.0	10,700	0	0	76	18	6	20.6	47	32	199	0.65	19.8	0.9
	After	448	12.9	40.3	6,800	0	1	65	31	3	47.5	21	13	171	0.31	12.9	0.8
13	Before	320	9.2	27.3	5,600	0	0	66	28	6	25.6	10	2	110	0.38	42.2	2.3
	After	312	8.9	27.1	5,800	0	0	62	36	2	22.3	20	2	113	0.41	43.2	2.5

Table 2 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRNN (mg/dl)
14	Before	356	10.5	32.0	4,500	0	0	53	41	6	17.2	27	12	81	0.21	12.1	1.0
	After	364	10.9	33.3	8,200	0	0	62	34	4	32.8	47	75	170	0.38	13.7	0.9
15	Before	436	11.8	35.8	6,200	0	0	58	38	4	28.0	26	13	227	0.46	20.9	1.3
	After	427	12.3	35.6	5,900	0	3	61	31	5	23.8	26	17	233	0.53	28.1	1.3
16	Before	432	12.6	37.4	8,800	0	0	74	23	3	48.1	19	14	117	0.27	11.1	1.0
	After	449	13.2	39.5	7,300	0	0	75	20	5	29.3	19	7	110	0.49	15.7	1.0
17	Before	481	13.8	41.7	9,400	0	0	66	29	4	18.7	24	22	171	0.52	14.2	0.8
	After	480	13.4	40.5	6,100	0	0	64	34	2	17.8	18	12	163	0.59	16.3	1.0
18	Before	393	11.6	36.6	5,900	0	0	66	27	7	24.1	14	5	73	0.35	15.1	0.9
	After	413	12.1	37.1	4,700	0	1	61	34	4	25.8	15	3	79	0.36	12.6	1.0
19	Before	316	9.5	29.0	5,300	0	1	62	33	4	29.8	18	5	157	0.48	9.5	0.7
	After	335	10.0	30.6	3,600	0	0	69	34	3	30.4	20	8	192	0.43	9.8	0.7
20	Before	347	10.9	33.2	5,700	0	0	72	24	4	15.3	16	7	80	0.95	14.9	0.7
	After	366	11.4	34.3	5,600	0	0	77	21	2	14.6	12	18	87	0.52	9.0	0.5
21	Before	443	13.9	42.8	6,800	0	1	64	31	4	20.4	24	14	185	0.38	18.3	0.9
	After	381	11.9	35.4	7,000	1	0	75	21	3	17.6	18	14	170	0.54	20.9	1.1
22	Before	424	15.6	45.7	12,000	0	1	75	21	3	16.9	19	35	144	0.83	31.0	1.1
	After	320	11.2	34.3	10,600	0	0	77	19	4	22.1	16	33	106	0.67	28.8	1.1
23	Before	414	13.6	40.5	6,200	0	0	61	33	6	25.6	50	30	167	1.10	27.8	1.0
	After	400	12.7	38.0	5,000	0	0	51	37	4	23.2	33	8	147	0.69	23.2	1.0
24	Before	235	6.6	19.7	8,400	0	0	66	25	4	17.8	14	8	137	0.20	35.2	2.6
	After	225	6.3	19.0	9,500	0	0	78	18	4	16.9	18	4	125	0.29	35.2	2.6
25	Before	477	14.8	45.6	7,000	0	0	60	32	8	22.7	16	9	169	0.70	12.8	1.0
	After	461	14.2	44.1	9,200	0	0	78	19	3	20.4	29	25	154	0.88	11.6	1.0

文 献

ジウム, DL-8280, 1982

1) 第30回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポ

CLINICAL STUDY ON DL-8280 IN THE FIELD
OF INTERNAL MEDICINE

MITSUO OBANA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

A new antibacterial drug, DL-8280, was administered for 5~12 days at daily doses of 600 mg to 25 patients, including 1 case of bronchopneumonia, 2 cases of acute bronchitis, 1 case of acute tonsillitis, 7 cases of acute pyelonephritis, 6 cases of acute cystitis and 7 cases of chronic cystitis.

The results obtained were effective in 24 cases and ineffective in 1 case. The total efficacy rate was 96.0%.

Side effect observed was skin eruption in 1 case. As the results of laboratory findings, elevation of S-GPT in 1 case, elevation of S-GOT, S-GPT and Al-P in 1 case, elevation of BUN in 1 case and increase of eosinophile in 1 case were found.