

DL-8280 の臨床的検討

進藤邦彦・伊藤 章・福島孝吉

横浜市立大学医学部第一内科学教室

神永陽一郎・佐藤芳美・崎山典子

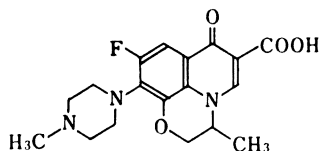
横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

- 1) DL-8280 の臨床分離株に対する MIC は, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* とも, ナリジクス酸に比し DL-8280 の方が数段階すぐれていた。
- 2) 臨床的には 10 例中有効 9 例, 判定不能 1 例で, 有効率は 90% であった。
- 3) 臨床検査値に対する影響は特にみられておらず, また副作用も認められなかった。
- 4) DL-8280 は有用な抗菌剤内服薬と考えられる。

DL-8280 は第一製薬株式会社に開発された benzoxazine 格を有する新合成経口抗菌剤で, 化学名を (±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid と呼び, 構造式は Fig. 1 のごとくである。

DL-8280 は *Staphylococcus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* など, 嫌気性菌を含む グラム陽性菌, グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し, その作用は殺菌的である。とくにグラム陽性菌には, 既存の同系薬剤, ナリジクス酸 (NA), ピロミド酸, ピベミド酸より抗菌力の優れている点が特長である。本剤をヒトに経口投与した場合, 投与量に相関した高い血中濃度を得られ, 各臓器内への移行も良好であるといわれる¹⁾。尿中への排泄も良好で, 安全性の高い薬剤であることも確認されている²⁾。今回, 我々は各種感染症に本剤を投与する機会を得て, その臨床効果を検討したので, その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

新鮮臨床分離株について, DL-8280 と NA についての MIC を, 日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌量は 10^6 cfu/ml である。

2. 臨床的検討

対象は横浜市立大学第一内科の昭和 57 年 3 月から同

年 12 月までの外来および入院患者 10 症例である。その内訳は Table 2 に示した。

3. 効果判定基準

臨床効果は, 臨床症状, 臨床検査値の推移をもとに, ① 著効, ② 有効, ③ やや有効, ④ 無効, ⑤ 判定不能の 5 段階で判定した。細菌学的効果は, 検出菌の消長をもとに ① 消失, ② 減少, ③ 不変, ④ 交代, ⑤ 不明の 5 段階で判定した。臨床効果で, 著効 (Excellent) は, 本剤投与開始 3 日以内に解熱傾向があらわれ, 1 週間以内に平熱に復し, 炎症所見もすべて正常化したもの, 有効 (Good) は, 回復がこれより遅れたが投与終了までにほぼ正常化し治療し終えたもの, やや有効 (Fair) は, 自他覚的にある程度の改善はみられたが, 正常化せず, 他剤への変更を余儀なくされたもの, 無効 (Poor) は, 臨床所見の改善の得られなかったもの, 判定不能 (Not determined) は, 本剤投与中に他剤が併用されて効果判定が不可能であったり, または適応疾患ではなかったものである。

4. 副作用についての判定基準および正常値

本剤投与中の副作用について観察した。また末梢血液像, 肝, 腎機能検査等を, 本剤投与前後に可能な限り調べ, 臨床検査値への影響を検討した。なお, 本学病院検査部における主な生化学検査値の正常値は以下のごとくである。T.P. 6.6~8.1 g/dl, A/G 1.4~2.3, TTT 0.4~4.3 KU, ZTT 1.6~8.5 KU, BUN 6~20 mg/dl, CRTNN (♂) 1.0~1.3 mg/dl, (♀) 0.7~1.1 mg/dl, Na 136~148 mEq/L, K3.6~5.0 mEq/L, Cl 97~105 mEq/L, amylase (serum) 135~372 mU/ml, Al-P 79~219 mU/ml, LDH 201~373 mU/ml, GOT 9~27 mU/ml, GPT 4~27 mU/ml, LAP 27~55 mU/ml, γ -GTP (♂) 6~34

Table 1 Sensitivity of clinical isolated strains

Organism	Drug	MIC (μg/ml)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>E. coli</i> (21 strains)	DL-8280	14	6	1								
	NA				1	19			1			
<i>K. pneumoniae</i> (22 strains)	DL-8280	11	3	2	1	1	2	2				
	NA					3	8	5	2	1	1	2
<i>S. marcescens</i> (24 strains)	DL-8280	6	10	2		2	2	1	1			
	NA			1		15	2		1			5
<i>P. aeruginosa</i> (23 strains)	DL-8280		5	3	4	10				1		
	NA									4	6	13
<i>A. calcoaceticus</i> (10 strains)	DL-8280		2	2	4					2		
	NA					1	4	3	1			1

mU/ml, (♀) 4~16 mU/ml, T. Bil. 0.4~1.5 mg/dl, D. Bil. 0.1~0.5mg/dl。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

成績は Table 1 に示した。*E. coli* は 0.78 μg/ml 以下の MIC で、NA より数段階低い。*K. pneumoniae* では、DL-8280 は 22 株中 20 株が 6.25 μg/ml 以下で、NA より 4~5 段階すぐれている。*S. marcescens* では 0.78μg/ml 以下と 3.13~25 μg/ml に 2 峰性の peak が DL-8280 でみられるが、NA より数段階すぐれているといえる。*P. aeruginosa* は、DL-8280 では、MIC が 0.39 μg/ml から 3.13 μg/ml に 23 株中 22 株もあり、NA に比し、明らかに抗菌力に差があり、すぐれている。*A. calcoaceticus* は、DL-8280 では MIC 50 μg/ml に 2 株みられたものの、他の 8 株は 1.56 μg/ml 以下で、NA に比し 4 段階位すぐれているといえる。

2. 臨床成績 (Table 2)

対象症例は男性 7 例、女性 3 例、年齢は 19 歳から 74 歳にわたり、平均年齢は 52.1 歳であった。対象疾患の内訳は腎盂腎炎 3 例、気管支拡張症 1 例、肺炎 1 例、気管支炎 2 例、大腸炎 2 例、敗血症の疑い 1 例である。4 例に菌が検出されたが、他は、検査した範囲内では不明であった。

投与方法は、7 例に DL-8280 を 1 回 100 mg 1 日 3 回投与したが、他に、症例 1 は 1 回 100 mg を 1 日 2 回、症例 2 は最初は 1 回 100 mg を 1 日 3 回、14 日間投与し、後の 55 日間は 1 回 200 mg を 1 日 3 回投与した。症例 3 は 1 回 200 mg を 1 日 3 回投与した。投与期間は

4 日から 69 日にわたり、平均投与期間は 16.5 日、投与量は 1.2~37.2 g にわたり、平均投与量は 6.67 g であった。

判定不能と判定した症例 3 は、基礎疾患に重篤な骨髓線維症を有する患者で、敗血症を疑って各種の抗生物質を併用しながら本剤の投与を試みた。自覚所見の明白な改善をみないまま投与を打ち切った。発熱の原因が不明であることと、複数の他剤を大量に併用したことより判定不能とした。他の 9 症例は全例有効で、有効率 90% であった。疾患別には腎盂腎炎 3 例、肺炎と気管支拡張症を含めた呼吸器感染症 4 例、大腸炎 2 例、いずれも全例に有効であったことになる。細菌学的効果は、症例 1 で、投与前に尿中より、*P. aeruginosa* (>10⁵) を検出しており、約 11 日間投与して *P. diminuta* (>10⁵) を検出し、菌交代が生じている。症例 2 は、喀痰中より *P. aeruginosa* を検出し、その後の本剤投与で、自覚症状の改善はみられたが、喀痰からの *P. aeruginosa* は消失せず、持続的に検出された。症例 7 は喀痰中より *E. cloacae* を検出、その後の本剤投与で消失がみられたもので、細菌学的効果ありと判断できる。他に *S. aureus* が 1 例に検出されたが、他の 6 例は細菌学的に検索できなかったか、検索しても検出できなかった症例である。

3. 副作用

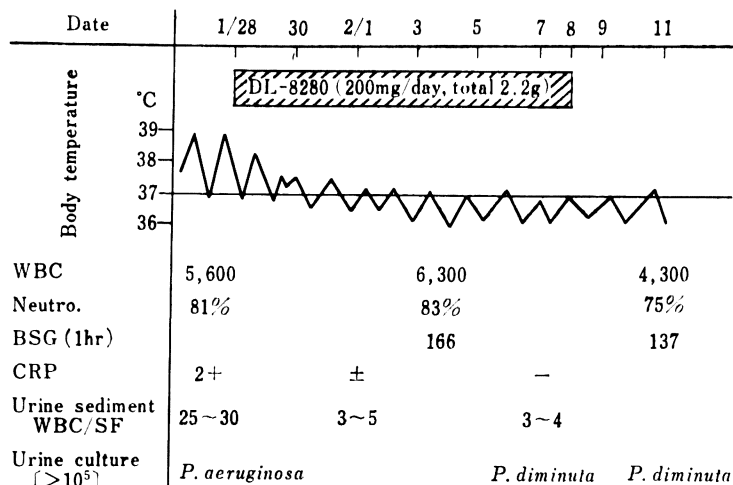
DL-8280 投与による悪心、嘔吐、下痢、発熱、発疹、めまい、ふらつきなどの出現に留意したが、全症例にみられなかった。また可能なかぎり治療開始時と治療終了時に腎、肝に関する臨床検査を行ったが、本剤の臨床検査値への影響は認められなかった。

Table 2 Clinical results of DL-8280

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)				
1	O.Y.	♂	74	Pyelonephritis	Renal failure	200	11	2.2	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. diminuta</i>	Good	Replaced	⊖
2	S.K.	♂	63	Bronchiectasis		300 — 600	14 — 55	37.2	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Good	Persisted	⊖
3	I.S.	♂	65	Sepsis (?)	Myelofibrosis	600	6	3.6	⊖	Not determined	Unknown	⊖
4	I.K.	♂	19	Colitis		300	7	2.1	N.D.	Good	Unknown	⊖
5	M.H.	♂	53	Bronchitis		300	7	2.1	N.D.	Good	Unknown	⊖
6	T.T.	♂	33	Bronchitis	Bronchiectasis	300	7	2.1	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Good	Persisted	⊖
7	H.J.	♂	70	Pneumonia		300	44	13.2	<i>E. cloacae</i> ↓ ⊖	Good	Eliminated	⊖
8	M.T.	♀	66	Colitis		300	5	1.5	N.D.	Good	Unknown	⊖
9	S.T.	♀	31	Pyelonephritis		300	4	1.2	⊖	Good	Unknown	⊖
10	M.M.	♀	47	Pyelonephritis		300	5	1.5	⊖	Good	Unknown	⊖

N.D. : Not done

Fig. 2 Clinical course of Case 1 (74 y, ♂)



4. 症例呈示 (Fig. 2)

症例 1: 74 歳, ♂, 慢性腎盂腎炎の急性増悪

昭和 38 年, 膀胱腫瘍の手術をうけ, 両側に尿管カテーテルを留置している患者である。昭和 57 年 1 月初旬, 腎不全の入院治療中に発熱, 39.0°C をこえる発熱がみられ, 尿中沈渣に白血球が 1 視野に多数みられ, 尿の細菌培養で *P. aeruginosa* (>10⁵) を検出した。両側に尿管を留置してあるため, 以前より腎盂炎を繰り返しており, 今回もその急性増悪と判断し, 1 月 25 日より DL-8280 を投与した。投与後 2 日目より解熱傾向みられ, 尿中沈渣も 1 視野 25~30 の白血球が, 2 月 1 日には 3~5 に減少, 11 日間投与して打ち切った。この間, Fig. 2 にみるごとく, 末梢血の白血球は 5,600, 6,300, 4,300, とあまり変動はないが, 好中球は 81%, 83%, 75% と改善している。CRP も 2+, ±, - と改善, 尿中沈渣も改善した。しかし血沈は 1 時間値 166, 137, と著明な改善はみられなかった。尿中細菌も *P. aeruginosa* から *P. diminuta* へ菌交代がみられた。各種の臨床検査値の改善, 解熱より有効と判定した。副作用, 臨床検査値の異常はなかった。

III. 考 案

DL-8280 は, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力を有し, とくにグラム陽性菌には, 同系薬剤より抗菌力は優れているといわれる。吸収, 排泄, 各組織内濃度の点では, 血中半減期は 4~6 時間で, 尿中には 90% 以上が, 48 時間以内に未変化体のまま排泄される。しかも蓄積性は認められない。本剤の安全性が極めて高いことは認められている。

我々の, 臨床分離株 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* に対する *in vitro* の成績では, NA に比し, いずれも数段階すぐれており, とりわけ *E. coli*, *P. aeruginosa* では顕著であった。

この成績を臨床例からの検出菌成績と比較検討してみると, 症例 1 では *P. aeruginosa* から, *P. diminuta* に菌の交代がみられ, 症例 2 では *P. aeruginosa* が検出されたものの消失せず, 細菌学的効果をあげぬまま臨床症状の改善をみている。症例 7 は *E. cloacae* が検出され消失している。症例 2 は難治性の気管支拡張症をもつ症例であるため, *in vitro* の成績をすぐに *in vivo* で期待するのは難しいが, 他の 2 症例は一応の成果をおさめているといえると考ええる。

前述の基礎的な本剤の特長をふまえて, 我々の臨床成績を検討してみる。判定不能の症例 3 は, 臨床成績の項でも述べたごとく, 基礎疾患に骨髄線維症を有する重症の症例であり, しかも, 発熱の原因が確認されないまま, 敗血症の疑いとして本剤を投与したものである。したがって, 適応疾患であったかどうか疑わしい状況で, 本剤の有効性を論ずるのは, 多少無理があったかと思われる。仮に, 有効に解熱したとしても, 各種の他剤を多数使用しているので, 本剤によるものと断定はできなかったであろう。判定不能とすべきが適当と考えられる。

有効例中, 症例 4, 5, 6, 8, 9, 10 はいずれも臨床上的軽症例で, 一週間の投与で改善を示しており, 著効ともできるが, 早期に改善したのは病気が軽症であったための結果とも十分考えられるので, 一応有効にとどめた。

本剤は内服薬であり, 静脈内投与と違い, その吸収,

血中濃度上昇という点で難点があるかと思われたが、基礎的特長とおり、各疾患に有効な結果がみられ、結果として高い有効率が得られた。以上の結果は、DL-8280の抗菌力、吸収、排泄など基礎的事項を反映した結果といえよう。副作用としても、特記すべき事項もなく、極め

て安全性の高い薬剤であると考えられ、有用性のある抗菌製剤といえよう。

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

CLINICAL STUDIES ON DL-8280

KUNIIHIKO SHINDO, AKIRA ITO, and KOKICHI FUKUSHIMA
First Department of Internal Medicine, Yokohama City University,
School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA
Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

DL-8280 was investigated for its antibacterial activity and clinical effects and the following results were obtained.

1) Bacteriological examinations: DL-8280 had more potent activity against strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *A. calcoaceticus* than nalidixic acid. The MIC peaks of each strains were $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ and $1.56 \mu\text{g/ml}$, respectively.

2) Clinical effectiveness: Three patients with pyelonephritis, 2 patients with colitis, 2 patients with bronchitis, 1 patient with pneumonia, 1 patient with bronchiectasis and 1 patient with sepsis (suspected) were evaluated for daily 200~600 mg of DL-8280. The therapeutic responses were good in 9 cases and not determined in 1 case with sepsis (suspected). Thus, the rate of efficacy was 90%. No abnormal laboratory findings nor side effects due to the drug were observed.

The above results suggest the usefulness of DL-8280 for the treatment of infections.