

DL-8280 の臨床使用経験

深谷一太

横浜通信病院内科

新しい合成抗菌剤 DL-8280 について、26 例の各種感染症患者に使用した。内訳は呼吸器感染症 15 例、胆道感染症 1 例、尿路感染症 10 例である。

臨床効果は、著効 1 例、有効 23 例、再燃 1 例、無効 1 例であった。細菌学的効果は、判定可能な 12 例中、消失 10 例、不明 2 例であった。

副作用は全例に認められなかった。検査値異常を 4 例について記載したが、因果関係はすべて明らかではなかった。

DL-8280 は、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り、グラム陰性菌のみならず、陽性菌に対しても、好気性、嫌気性菌を問わず、幅広い抗菌スペクトルと、強い抗菌力を有し、他剤と交差耐性を認めず、耐性菌出現も認められず、実験感染治療効果もすぐれている¹⁾。とくに、セフェム系抗生物質の力の乏しい、腸球菌にすぐれた抗菌力を有することは注目される。

また、ヒトに投与したとき、生体内代謝をうける割合が低く、類似構造の薬剤に比し、高い血中濃度を示し、半減期も 6~7 時間と持続性にすぐれていることも報告された²⁾。

本剤の提供を受けて行った臨床経験について報告する。

臨床成績

合計 26 例の各種感染症患者に経口投与した。投与は 1 回 100 mg 宛 1 日 3 回毎食後に行った。投与期間は 2~15 日間と症例に応じてまちまちであった。

臨床成績の一覧表を Table 1 に示す。

症例内訳は、扁桃炎 8 例、急性気管炎 1 例、肺炎 3 例、陳旧性肺結核+感染 1 例、慢性気管炎の急性増悪 1 例、気管支拡張症+感染 1 例、急性胆道感染 1 例、急性腎盂腎炎 5 例、急性膀胱炎 5 例である。うち、入院患者は症例 10, 12, 13, 14 の 4 例であり、他は外来患者であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 23 例、一旦有効とみえたが再燃したもの 1 例、無効 1 例と圧倒的に有効以上の良い成績を収めた。

細菌学的効果は、判定可能な 12 例中、消失 10 例、不明 2 例で、菌残存例はみられなかった。

副作用は全例において認めなかった。

検査値異常の出現は、Table 2 に示したように表中に * 印のあるヘモグロビン減少 1 例、血小板増加 2 例、尿沈渣中赤血球増加 1 例にとどまった。

つぎに、各症例について簡単にのべる。

症例 1 は、投与後のヘモグロビン量が前値の 71% となっていた。しかし、赤血球数、ヘマトクリット値には、前値との差は乏しく、解釈困難な数値であったが、一応記載した。その後の追跡はできなかった。

症例 2, 3 は同一例で、まず本剤 300 mg を 2 日間服用したとき、患者が自ら治癒したものと考え中止したため、再燃を来し、咽頭痛を再び訴え、局所に白苔を認めた。このときの咽頭粘液の培養で、*S. pyogenes* を検出した。さらに 2 日間本剤服用を追加して、症状は消失したという。菌の消長は調べられなかった。

症例 7 では、血小板数が 29.8 万→43 万と、前値の 144% に増加していたため記載した。本剤との因果関係は不明である。症例 8 でも、血小板数が 20.4 万→39.4 万と、前値の 193%、約 2 倍に増加したが、同様に因果関係は不明である。症例 7, 8 ともその後の追跡はできなかった。

症例 9 では、投与前尿沈渣中赤血球陰性であったが、投与後に 1 視野中 5~10 個となっていた。これも本剤との因果関係不明であるが、一応記載した。その後の追跡はできなかった。また、本例は投与前発熱なく、白血球数正常、CRP 陰性であったが、膿性痰があり、培養によりインフルエンザ菌を検出した。菌の消長は追跡しえなかったが、白色の粘液性痰へと転じた。

症例 10, 11, 12 は軽症肺炎例で、すべて良い経過を辿り、セフェム系注射剤を用いたときと同様の臨床反応といえる印象をうけた。

症例 13 は不明の前投与薬剤により軽快した状態のものと思われた。X 線上、異常陰影とみられたものも不変で、陳旧性のものと考えた。不適切例であろう。

症例 15 は血痰で来院したが、感染症状はきわめて僅かであり、CRP (+) と粘液膿性痰少量のみであった。

Table 1 Clinical results with DL-8280

Case No.	Name	Age	Sex	Disease	Organism isolated	Dosis (Daily×Days)	Effect		Adverse effect
							Clinical	Bacteriological	
1	K. T.	32	M	Tonsillitis	n. f.	300mg × 7	Good		None
2	H. Y.	32	M	Tonsillitis	n. f.	300mg × 2	Recrudescant		None
3	H. Y.	32	M	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	300mg × 3	Good	Unknown	None
4	M. M.	29	M	Tonsillitis	n. f.	300mg × 6	Good		None
5	S. K.	41	F	Tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	300mg × 6	Good	Eradicated	None
6	K. S.	44	M	Tonsillitis	n. f.	300mg × 3	Good		None
7	Y. A.	30	M	Tonsillitis	n. f.	300mg × 7	Good		None
8	C. H.	30	F	Tonsillitis	n. f.	300mg × 5	Good		None
9	M. I.	50	F	Bronchitis	<i>H. influenzae</i>	300mg × 7	Good	Unknown	None
10	S. K.	66	M	Pneumonia	n. f.	300mg × 14	Good		None
11	Y. M.	32	F	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>	300mg × 12	Good	Eradicated	None
12	S. O.	70	F	Pneumonia	n. f.	300mg × 15	Good		None
13	F. N.	75	F	Old tuberculosis + infection	n. f.	300mg × 7	Good		None
14	E. S.	76	F	Exacerbation of chronic bronchitis	n. f.	300mg × 13	Good		None
15	E. T.	83	M	Bronchiectasis + infection	n. f.	300mg × 10	Good		None
16	S. K.	74	F	Cholecystitis		300mg × 4	Poor		None
17	C. K.	22	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵	300mg × 7	Good	Eradicated	None
18	Y. H.	47	F	Pyelonephritis	—	300mg × 7	Good		None
19	H. W.	62	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> ≥10 ⁷	300mg × 5	Excellent	Eradicated	None
20	S. O.	53	F	Pyelonephritis	<i>S. epidermidis</i> 10 ³	300mg × 2	Good	Eradicated	None
21	A. K.	23	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁷	300mg × 6	Good	Eradicated	None
22	H. K.	26	F	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁷	300mg × 3	Good	Eradicated	None
23	K. O.	62	F	Cystitis	—	300mg × 7	Good		None
24	Y. K.	52	F	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵	300mg × 5	Good	Eradicated	None
25	Y. I.	22	F	Cystitis	<i>E. coli</i> #	300mg × 7	Good	Eradicated	None
26	A. K.	23	F	Cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	300mg × 4	Good	Eradicated	None

n.f.: Normal flora
Case No. 2, 3: The same case

症例 16 は、本剤 300 mg 4 日間投与によっても、右季肋部痛が収まらず、38.0℃ の発熱持続し、白血球数も増加したので、無効と判定し、入院せしめ、セフェム系抗生剤の点滴静注により、3 日後下熱し、症状軽快し、白

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Name	Age	Sex	RBC /	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	E. (%)	Th. ($\times 10^6$)	GOT	GPT	Al-P	γ -GTP	ZTT	TP (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urinalysis		Sediment			CRP	ESR lb. (mm)	
																		Protein	Sugar	RBC(/ μ l)	WBC/ μ l	Cylinder			
1	K.T.	32	M	B	499	15.1	44.5	8,300	2	24.4	14	9	6.8	14	2.5	7.4	12.6	1.1	+	Some/1	Some/1	—	4+	20	
				A	485	10.7*	44	7,200	5	31.0	11	6	6.2	17	2.8	7.2	11.0	1.1	—	—	<1/1	<1/1	—	—	9
2	H.Y.	32	M	B	501	15.1	45	9,700	0	24.6	19	13	3.5			13.5	1.1	—	—	1~5/1	1~5/1	—	3+	2	
				A	511	15.2	44.5	7,100	3	27.2	22	15	3.2		6.6	6.8	14.6	1.1	—	—	<1/1	<1/1	—	—	2
3	H.Y.	32	M	B	511	15.2	44.5	7,100	3	27.2	22	15	3.2		6.6	14.6	1.1	—	—	—	—	—	—	2	
				A	511	15.9	45.5	4,200	1	33.4	21	15	6.2		7.0	15.3	1.2	—	—	<1/1	—	—	—	1	
4	M.M.	29	M	B	453	14.6	43	9,800	1	22.4	9	4	5.4	15	6.9	7.7	14.2	1.0	+	—	<1/1	1~5/1	—	2-	27
				A	443	14.0	43.5	4,200	3	23.2	11	14	5.3	16	8.0	7.8	13.5	1.1	$\pm$	—	<1/1	<1/1	—	—	6
5	S.K.	41	F	B	444	13.8	42.5	17,100	0	26.2	12	8	6.9	11	10.9	7.8	9.7	0.7	+	—	<1/1	<1/1	>6	45	
				A	409	12.7	37	7,600	2	34.0	12	6	7.1	9	10.2	7.3	10.5	0.6	—	—	<1/1	1~5/1	—	—	35
6	K.S.	44	M	B	489	15.5	46.5	10,800	0	19.8	32	35	5.1	59	8.0	7.6	17.1	1.4	+	—	5~10/1	1~5/1	—	4-	52
				A	438	14.4	41.5	6,900	7	23.2	32	27	4.5	56	9.5	7.4	16.3	1.0	—	—	—	<1/1	—	—	26
7	Y.A.	30	M	B	451	14.3	43.5	8,600	1	29.8	17	15	8.5	92	4.0	7.3	10.2	0.9	+	+	10~20/1	1~5/1	+	6-	37
				A	454	13.9	43	7,300	3	43.0*	12	10	8.7	92	5.2	7.5	12.3	0.9	—	—	<1/1	<1/1	—	—	9
8	C.H.	30	F	B	444	13.6	41	6,800	0	20.4	24	16	5.1	23	5.4	7.4	11.8	0.8	—	—	<1/1	<1/1	—	4-	48
				A	436	12.9	38	4,500	0	39.4*	14	7	4.3	13	5.4	7.0	11.6	0.6	—	—	1~5/1	1~5/1	—	—	32
9	M.I.	50	F	B	368	11.6	35	4,700	0	36.8	9	3	5.1	8	8.7	6.9	15.9	0.7	—	—	—	<1/1	—	—	45
				A	376	11.8	37	2,400	4	22.0	13	5	4.6	7	7.5	7.0	11.0	0.7	—	—	5~10/1*	1~5/1	—	—	35
10	S.K.	66	M	B	499	15.7	47.5	7,500	0	25.0	11	9	7.5	15	5.0	7.0	16.9	0.9	—	—	1~5/1	<1/1	—	6-	33
				A	523	15.7	48.5	5,300	3	29.6	18	7.3	16	7.1	6.4	13.7	0.8	—	—	<1/1	1~5/1	—	—	7	
11	Y.M.	32	F	B	450	13.5	40.5	8,500	1	37.2	46	78	10.4	34	7.8	7.5	11.4	0.8	+	—	<1/1	<1/1	—	5+	80
				A	401	12.1	37	4,400	2	17.4	12	6	4.2	14	10.4	9.2	0.9	—	—	—	—	—	—	—	12
12	S.O.	70	F	B	502	15.6	48	15,900	0	57.0	9	9	5.1	31	7.8	6.5	13.9	0.9	—	—	<1/1	5~10/1	—	5+	42
				A	515	15.1	46.5	4,800	2	31.8	18	11	4.5	17	6.8	6.6	14.5	0.8	—	—	<1/1	5~10/1	—	—	5

Table 2 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	E. (%)	Th. ($\times 10^9$)	GOT	GPT	Al-P	γ -GTP	ZTT	TP (g/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urinalysis		Sediment			CRP	ESR(h) (mm)
																		Protein	Sugar	RBC(hpf)	WBC(hpf)	Cylinder		
13	F.N.	75	F	B 359 A 382	11.7 35.5 12.3 37	35.5 37	3,500 4,800	5 3	17.2 17.8	16 21	8 6	5.6 5.7	16 16	9.9 10.2	6.0 6.4	11.8 13.6	0.9 0.8	— —	— —	<1/1 1~5/1	<1/1 5~10/1	— —	± —	50 34
14	E.S.	76	F	B 411 A 388	12.5 38 11.7 35.5	38 35.5	4,700 3,700	0 0	20.8 24.4	19 12	8 4	5.6 4.9	7 7	13.2 10.8	7.8 6.7	13.2 10.9	0.8 0.7	± —	— —	1~5/1 <1/1	1~5/1 1~5/1	— —	3+ —	39 28
15	E.T.	83	M	B 393 A 411	13.2 39.5 13.2 40.5	39.5 40.5	4,700 3,600	0 2	27.4 17.2	25 27	9 13	5.1 4.4	18 16	20.0 19.0	7.8 7.3	20.4 21.4	1.6 1.5	± —	— —	<1/1 —	1~5/1 <1/1	— —	— +	51 50
16	S.K.	74	F	B 412 A 391	13.4 40.5 12.6 39.0	40.5 39.0	9,000 15,100	0 0	14.2 22.0	16 24	6 9	4.4 7.9	8 27	4.7 2.2	7.1 6.7	17.1 18	1.1 1.1	— ±	— —	1~5/1 —	5~10/1 <1/1	— —	5+ 6+	—
17	C.K.	22	F	B 433 A 405	13.2 42.5 12.2 37.5	42.5 37.5	11,500 3,300	0 0	21.0 23.0	15 19	7 10	6.6 8.2	—	—	—	15.5 14.9	—	+	—	>30/1 <1/1	>30/1 1~5/1	— —	5+ 1+	—
18	Y.H.	47	F	B 371 A 357	12.5 37 11.3 34.5	37 34.5	7,500 4,600	0 3	24.8 29.6	19 14	13 11	5.9 5.8	15 17	6.8 7.6	7.3 6.9	15.8 10.7	1.0 0.7	— —	— —	<1/1 <1/1	1~5/1 <1/1	— —	6+ 1+	108 65
19	H.W.	62	F	B 415 A 393	13.4 41 13.8 41	41 41	8,200 5,500	1 1	—	24 29	20 29	8.3 7.7	48 44	4.4 6.1	7.4 7.3	15.1 15.2	1.2 1.0	— —	— —	<1/1 <1/1	10~20/1 1~5/1	— —	6+ 3+	103 93
20	S.O.	53	F	B 462 A 420	14.4 43.5 13.0 38.5	43.5 38.5	6,200 5,000	1 4	23.8 29.2	20 15	8 9	3.8 3.3	7 7	8.5 8.3	7.5 7.1	15.3 16.4	0.8 0.8	— ±	— —	5~10/1 <1/1	1~5/1 <1/1	— —	6+ +	27 12
21	A.K.	23	F	B 435 A 390	12.9 39.5 12.4 37	39.5 37	6,600 5,000	0 2	27.6 34.2	9 16	5 4	3.5 3.1	6 6	5.4 5.6	7.6 7.4	7.8 12.1	0.7 0.7	— —	— —	— <1/1	<1/1 1~5/1	— —	5+ +	26 33
23	K.O.	62	F	B 378 A 362	11.7 36 10.5 34	36 34	11,200 6,100	0 1	26.4 20.0	16 10	7 3	7.2 6.6	6 5	13.2 13.3	7.5 7.4	10.9 11.9	1.0 1.0	— —	— —	1~5/1 1~5/1	5~10/1 1~5/1	— —	2+ —	43 56
24	Y.K.	52	F	B 437 A 416	13.6 42 13.2 40	42 40	6,500 5,100	1 0	—	12 15	8 7	6.9 7.0	6 6	7.5 8.0	7.5 7.5	13.0 17.7	0.8 0.7	— —	— —	10~20/1 <1/1	>30/1 1~5/1	— —	— +	15 13
25	Y.I.	22	F	B 427 A 417	12.6 38 12.3 37	38 37	10,600 3,400	0 1	—	9 7	4 3	3.7 3.6	5 6	5.7 6.6	7.4 7.2	9.9 14.9	0.8 0.7	— —	— —	>30/1 <1/1	>30/1 1~5/1	— —	— —	13 11

B: Before A: After Normal range: Al-P 2.5~10

血球数正常化した。

症例 18 は、前投与薬剤のため、初診時の中間尿培養で菌を認めなかったが、38.0°C の発熱があった。3 日後下熱し、有効と判定した。

症例 20 は、初診時の中間尿培養により、表皮ブドウ球菌を 10⁵/ml 認め、尿沈渣中の白血球は 1 視野 1 個以下と少なく、有意といえないとも考えられたが、発熱が 2 日後収まったので有効と判定した。菌も消失した。

症例 23 も、前投与薬剤があり、初診時の中間尿培養が陰性であった。しかし、発熱と白血球増加がみられ、これらに奏効し、有効と判定した。

症例 25 は、菌数計算が行われていなかったが、(計)はほぼ 10⁶/ml に相当する菌数とされ、投与後陰性となった。

考 察

DL-8280 について、呼吸器および尿路感染症を中心として、26 例の臨床経験を記述した。従来、ピリドンカルボン酸系の市販の抗菌剤は、何れもグラム陰性桿菌を主な目標として用いられており、呼吸器感染症に対する適応はないのが現況である。

しかし、本剤はグラム陽性菌に対しても、経口投与により十分効果が期待できるほどに MIC 値が小さく、呼吸器感染症の多数の症例にすぐれた効果を収めている。

今回の軽症肺炎にはすべて有効であったが、軽症例であったために有効であったのか、どの程度の重症度のもので奏効するのか興味深い。患者の病状が経口投与を可能としている限り、試みられる価値があるといえよう。

点滴静注は、患者にとっても、医療スタッフにとって

も煩わしく、注意義務を要求されるものである。従来、入院・点滴を指示されて来た患者の一群が、経口剤で治療可能となれば、大きな福音となるであろう。

現在、AMPC とか ABPC の「ステル体の経口投与により、多くの肺炎例が治療しているが、ABPC 耐性インフルエンザ菌の分離が次第に増加に向うことが確実視される今日、本剤登場の意義は十分あるといえよう。

最近検討されたクラブラン酸との合剤は、AMPC の値をかなりの程度まで回復させることができた。この合剤と本剤の存在は、耐性菌対策に対して万全の構えとなるということができよう。

本剤の副作用はきわめて少ないことが報告されている。しかし、β-ラクタム系抗生剤の有する安全性の大きさには、その化学構造上およばないのはやむを得まい。重症例に対処するとき、どの程度まで増量可能か、どの位の期間安全な投与が約束されるのかなどの点についての知見が期待される。

先行しているノルフロキサシンは本剤と同系統の物質であるが、抗菌力・抗菌スペクトル・体内動態などで相違点が知られており、本剤との種々の見地からの比較が、両者の正しい認識のために求められよう。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA, & S. MITSUBASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 2) 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

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

A new synthetic antibacterial agent, DL-8280 was administered to a total of 26 patients with variety of infectious diseases, that is, 15 of respiratory, 1 of biliary and 10 of urinary tract infections.

Clinically, one case was judged as excellent, 23 were good, one was recrudescence and one was poor. At 12 patients to whom bacteriological effect was evaluable, causative organisms were eradicated in 10, and remained unknown in other two cases.

No adverse effects were observed at all. Abnormal laboratory findings were described in 4 cases, but the reciprocal relations were uncertain in every case.