

DL-8280 に関する基礎的・臨床的検討

松本文夫・北条敏夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

同 中央検査科

平林哲郎

同 薬剤科

DL-8280 の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果について検討したところ以下のごとき結果を得た。

1) 抗菌力： DL-8280 の *S. aureus* に対する抗菌力は強く 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全ての菌株がその発育を阻止され、86% が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* などグラム陰性桿菌では 90% の菌株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下でその発育を阻止された。

2) 血中濃度、尿中排泄および唾液中濃度： 健康成人 3 名に早期空腹時 200 mg 1 回経口使用したときの血中濃度は 2 時間にピーク（平均 2.21 $\mu\text{g/ml}$ ）があり、血中半減期は 5.3 時間で投与後 10 時間でも 0.77 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

また 10 時間までの尿中回収率は平均 60.6% であった。

唾液中濃度は血中濃度のピークにやや遅れてピークに達し、3 および 4 時間値はそれぞれ 1.46, 1.45 $\mu\text{g/ml}$ であり、高値を示した。

3) 臨床成績：呼吸器感染症は 12 例中 11 例、尿路感染症は 12 例中全例に有効の結果を得た。

副作用としてはめまいを 1 例に認めた。また臨床検査異常値として S-GOT, S-GPT, Al-Pase が一過性に上昇した 1 例を認めた。

以上の成績から、DL-8280 はグラム陽性菌を含む各種細菌感染症に有用な薬剤であると思われた。

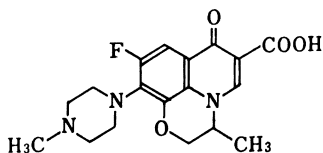
DL-8280 は Pyridone-carboxylic acid 系の合成抗菌剤で、

Fig. 1 に示す化学構造式を有する。

Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) など同系の薬剤は主にグラム陰性菌に抗菌活性を示すが、DL-8280 は緑膿菌を含むグラム陰性菌はもとより、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌 および一部の嫌気性菌にまで抗菌スペクトラムが拡大された。

今回われわれは本剤の抗菌力、吸収・排泄について基礎的検討を加えるとともに、呼吸器感染症、尿路感染症など内科領域の感染症に対する臨床評価を試みた。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



材料ならびに方法

1) 抗菌力

当院において臨床材料より分離同定された *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* それぞれ 50 株, *S. marcescens* 25 株に対する DL-8280 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

本剤の希釈系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の 2 倍希釈系列で、培地には pH 7.2 の普通寒天培地を使用した。

接種菌量は一晩培養液を 100 倍希釈した菌液の 1 白金耳（内径 1 mm）とし、37°C, 24 時間培養後完全に発育が阻止された最低濃度をもって MIC とした。

本剤の他に NA, PPA, および Norfloxacin (NFLX) についても同様に MIC を測定し、本剤のそれと比較検討した。

2) 血中濃度, 尿中排泄ならびに唾液中移行

健康成人男子 3 例に DL-8280 200 mg および NFLX 200 mg を早朝空腹時 1 回経口使用し, 使用後 1, 2, 4, 6, 8 および 10 時間に採血して, 血中濃度を測定した。また 2, 4, 6, 8 および 10 時間後に採尿して尿中濃度を測定し, その値に尿量に乗じて各時間帯での尿中回収量を算出した。唾液中濃度は採血時に唾液を約 2 ml 採取して測定した。

なお測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層カップ法により行い, 標準液は血中濃度測定では Monitrol I を, 尿中濃度および唾液中濃度測定では, M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて調製した。

3) 臨床試験

呼吸器感染症では, 肺炎 2 例, 慢性気管支炎 7 例, 急性扁桃炎 3 例の計 12 例, 尿路感染症では急性単純性膀胱炎 9 例, 急性単純性腎盂腎炎 3 例の計 12 例, 合計 24 例に DL-8280 を使用した。

性別は男子 7 例, 女子 17 例で年齢分布は 23~80 歳であった。

使用量は原則として 1 回 200 mg 1 日 3 回とした。使用期間は 3~14 日で平均 9 日であった。

臨床効果判定は本剤使用 3 日以内に自覚症状の正常化の認められたものを著効, 4~7 日で改善あるいは正常化のみられたものを有効, 改善, 正常化がみられなかったかあるいは不変のものを無効とした。

尿路感染症においては自覚症状の指標の他に分離菌が陰性化されたか否かの指標を加味して効果を判定した。

副作用については臨床症状をチェックするとともに血液一般 (RBC, Ht, Hb, WBC, blood picture) と生化学検査 (S-GOT, S-GPT, Al-Pase, BUN, S-Cr.) を本剤使用前後に実施し, 本剤使用による異常値の出現の有無を検討した。

成績

1) 抗菌力

S. aureus 50 株に対する DL-8280 の MIC は $\leq 0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ で MIC₅₀ は $0.4 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。NFLX の MIC は $0.4 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であって, DL-8280 の方が優れる成績であった (Fig. 2, Table 1)。

E. coli に対する本剤の MIC 分布は $\leq 0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり, 50 株中 44 株が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。NFLX では 42 株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止され, 本剤の方が優れた成績であった (Fig. 3, Table 1)。また PPA, NA 両剤の MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあ

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280

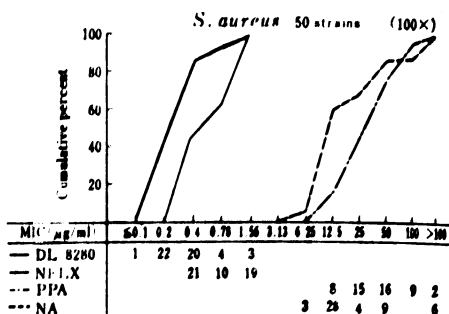


Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280

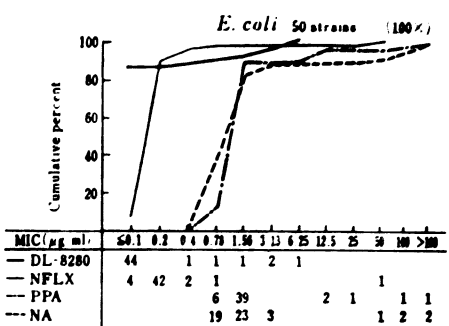


Fig. 4 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280

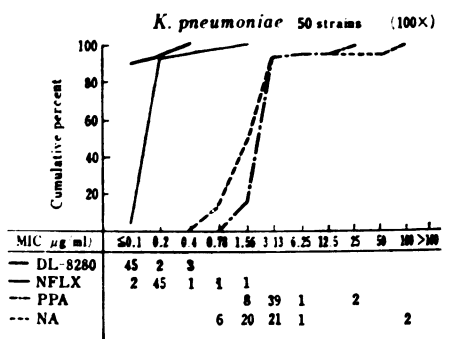


Fig. 5 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280

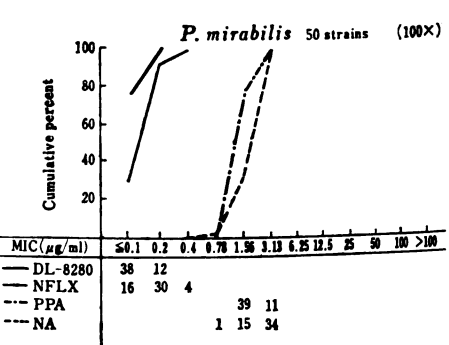


Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280

Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280

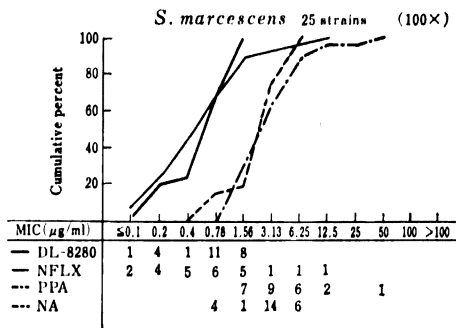
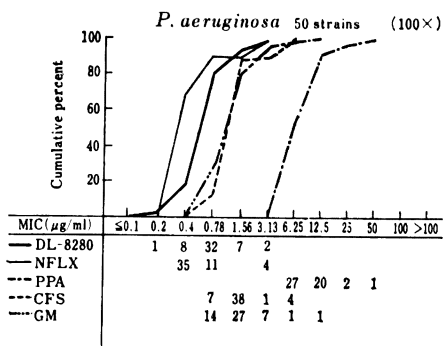


Table 1 Comparative antibacterial activity of DL-8280 and other agents against clinical isolated pathogens

Pathogens	No. of strains	Agents	MIC (µg/ml)		
			Range	50%	90%
<i>S. aureus</i>	50	DL-8280	≤ 0.1 ~ 1.56	0.4	0.78
		NFLX	0.4 ~ 1.56	0.78	1.56
		PPA	12.5 ~ >100	50	100
		NA	6.25 ~ >100	12.5	>100
<i>E. coli</i>	50	DL-8280	≤ 0.1 ~ 6.25	≤ 0.1	0.4
		NFLX	≤ 0.1 ~ 50	0.2	0.2
		PPA	0.78 ~ >100	1.56	1.56
		NA	0.78 ~ >100	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	50	DL-8280	≤ 0.1 ~ 0.4	≤ 0.1	≤ 0.1
		NFLX	≤ 0.1 ~ 1.56	0.2	0.2
		PPA	1.56 ~ 25	3.13	3.13
		NA	0.78 ~ 100	1.56	3.13
<i>P. mirabilis</i>	50	DL-8280	≤ 0.1 ~ 0.2	≤ 0.1	0.2
		NFLX	≤ 0.1 ~ 0.4	0.2	0.2
		PPA	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
		NA	0.78 ~ 3.13	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i>	50	DL-8280	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
		NFLX	0.4 ~ 3.13	0.4	0.78
		PPA	6.25 ~ 50	6.25	12.5
		CFS	0.78 ~ 6.25	1.56	1.56
		GM	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
<i>S. marcescens</i>	25	DL-8280	≤ 0.1 ~ 1.56	0.78	1.56
		NFLX	≤ 0.1 ~ 12.5	0.78	3.13
		PPA	1.56 ~ 50	3.13	6.25
		NA	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25

NFLX: norfloxacin, PPA: pipemidic acid, NA: nalidixic acid, CFS: cefsulodin, GM: gentamicin

Table 2 Serum levels of DL-8280 (200 mg, fasting)

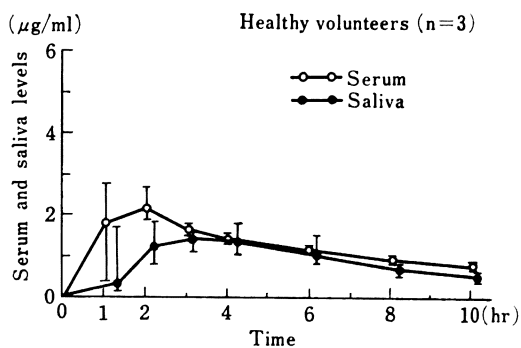
Case	Age	Body weight (kg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							Half life (hr)
			1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10hr	
T. T.	39	74	2.46	1.84	1.62	1.34	1.16	0.85	0.72	5.4
M. M.	37	52	0.36	2.64	1.72	1.52	1.18	0.94	0.75	4.9
K. K.	41	55	2.74	2.14	1.75	1.40	1.14	0.96	0.85	5.5
Mean	39	60	1.85	2.21	1.70	1.42	1.16	0.92	0.77	5.3
S. D.	2	12	1.30	0.40	0.07	0.09	0.02	0.06	0.07	0.3

Table 3 Urinary excretion of DL-8280 (200 mg, fasting)

Case	Age	Body weight (kg)	Urinary excretion										Urinary excretion rate (0~10hr) (%)
			0~2 hr		2~4 hr		4~6 hr		6~8 hr		8~10hr		
			L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	L ($\mu\text{g/ml}$)	R (mg)	
T. T.	39	74	178.6	21.8	460.8	42.4	304.5	34.1	80.0	13.6	100.0	11.4	61.7
M. M.	37	52	236.6	14.2	236.3	15.6	376.8	42.2	176.1	29.6	178.3	26.4	64.0
K. K.	41	55	100.0	16.4	338.6	29.8	358.1	26.5	194.8	22.6	184.4	16.6	56.0
Mean	39	60	171.7	17.5	345.2	29.3	346.5	34.3	150.3	21.9	154.2	18.1	60.6
S. D.	2	12	68.6	3.9	112.4	13.4	37.5	7.9	61.6	8.0	47.1	7.6	4.1

L: Urinary levels, R: Urinary recovery

Fig. 8 Serum and saliva levels of DL-8280 (200 mg, fasting)

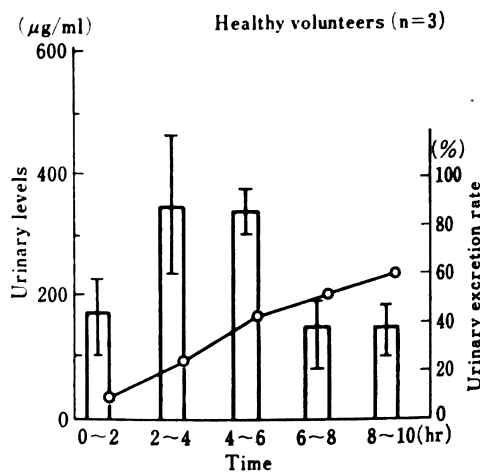


った。

K. pneumoniae 50株, *P. mirabilis* 50株に対する DL-8280 と他の3剤の MIC 分布は *E. coli* のそれと類似した成績であった (Fig. 4, Fig. 5, Table 1)。

P. aeruginosa 50株に対する本剤の MIC は 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり, MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6, Table 1)。一方, NFLX の MIC は 0.4~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, DL-8280 よりやや優れた成績であった。PPA は 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ に, Cefsulodin (CFS)

Fig. 9 Urinary excretion of DL-8280 (200 mg, fasting)



は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し, Gentamicin (GM) は 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークはそれぞれ 6.25, 1.56, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

S. marcescens 25株では, DL-8280 の MIC は ≤ 0.1 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は 0.78, MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが, NFLX のそれは ≤ 0.1 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$,

Table 4 Saliva levels of DL-8280 (200 mg, fasting)
(Healthy volunteers)

Case	Age	Body weight (kg)	Saliva levels ($\mu\text{g/ml}$)						
			1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10hr
T. T.	39	74	1.74	1.12	1.08	1.04	0.98	0.76	0.60
M. M.	37	52	0.14	1.84	1.64	1.48	1.05	0.72	0.64
K. K.	41	55	0.46	0.84	1.65	1.84	1.42	0.74	0.54
Mean	39	60	0.78	1.27	1.46	1.45	1.15	0.74	0.59

Table 5 Clinical results of DL-8280 on RTI

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	DL-8280 treatment			Response		Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
1	S. I.	53 M	Pneumonia	—	600	12	7.2	Good	—	—
2	K. T.	46 M	Pneumonia	—	600	8	4.8	Good	—	—
3	T. S.	60 F	Chr. bronchitis	—	600	12	7.2	Good	—	Vertigo
4	M. E.	64 F	Chr. bronchitis	—	600	14	8.4	Good	—	—
5	M. O.	69 F	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i>	600	14	8.4	Good	Eradicated	—
				<i>S. pneumoniae</i>						
6	K. F.	60 F	Chr. bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	600	7	4.2	Poor	Persisted	—
7	S. T.	77 M	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i>	600	7	4.2	Good	Decreased	—
8	S. T.	65 F	Chr. bronchitis	—	600	12	7.2	Good	—	—
9	H. F.	61 M	Chr. bronchitis	—	600	12	7.2	Good	—	—
10	K. S.	38 M	Acute tonsillitis	—	600	3	1.8	Good	—	—
11	S. O.	32 F	Acute tonsillitis	<i>S. haemolyticus</i>	600	6	3.6	Good	—	—
12	Y. M.	25 M	Acute tonsillitis	—	600	5	3.0	Good	—	—

Table 6 Clinical results of DL-8280 on UTI

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	DL-8280 treatment			Response		Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	
13	Y. S.	33 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	7	4.2	Good	Eradicated	—
14	S. I.	31 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	7	4.2	Excellent	Eradicated	—
15	M. U.	23 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	8	4.8	Excellent	Eradicated	—
16	M. H.	63 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	7	4.2	Good	Eradicated	—
17	H. I.	42 F	Acute cystitis	<i>S. agalactiae</i>	600	11	6.6	Good	Eradicated	—
18	F. K.	24 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	4	2.4	Good	Eradicated	—
19	K. O.	45 F	Acute cystitis	—	600	4	2.4	Good	—	—
20	J. Y.	25 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	7	4.2	Excellent	Eradicated	—
21	A. T.	45 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	7	4.2	Good	Eradicated	—
22	S. Y.	45 M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	600	14	8.4	Excellent	Eradicated	S-GOT \uparrow S-GPT \uparrow Al-Pase \uparrow
23	C. K.	80 F	Acute pyelonephritis	—	600	7	4.2	Good	—	—
24	Y. O.	23 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	600	14	8.4	Good	Eradicated	—

Table 7 Clinical response to DL-8280

Clinical diagnosis		Excellent	Good	Poor	Total
RTI	Pneumonia		2		2/2
	Chr. bronchitis		6	1	6/7
	Acute tonsillitis		3		3/3
UTI	Acute cystitis	3	6		9/9
	Acute pyelonephritis	1	2		3/3
Total		4 (17%)	19 (79%)	1	23/24 (96%)

Table 8 Bacteriological response to DL-8280

Isolated organisms	No. of strains	Response		
		Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. pneumoniae</i>	2	1		1
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	9	9		
<i>H. influenzae</i>	2	1	1	

0.78 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であって、本剤の方が優れた成績であった (Fig. 7, Table 1)。

2) 血中濃度

健康成人 3 例に DL-8280 200 mg 1 回空腹使用時の血中濃度を Fig. 8, Table 2 に示した。

DL-8280 のピーク値は使用後 2 時間にあり、その平均血中濃度は 2.21 $\mu\text{g/ml}$ であり、10 時間後においてもなお 0.77 $\mu\text{g/ml}$ (平均) の値が得られた。血中半減期 $T_{1/2}$ は平均 5.3 時間であった。

3) 尿中排泄

本剤 200 mg を 1 回空腹時使用したときの平均尿中濃度は 2~4 時間尿で 345.2 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿で 346.5 $\mu\text{g/ml}$, 8~10 時間尿で 154.2 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した (Fig. 9, Table 3)。

また 6 時間までの平均尿中回収率は 41% であり、10 時間までに 60% が尿中に排泄された。

4) 唾液中濃度

DL-8280 の唾液中濃度を血中濃度測定時に測定した成績を Fig. 8, Table 4 に示した。唾液中濃度は血中濃度に比べ、1~2 時間遅れてピークに達し、その濃度は平均で 3 時間後 1.46 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.45 $\mu\text{g/ml}$ であって、血中ピーク値のほぼ 2/3 の値であった。

ピーク後の唾液中濃度は血中濃度にほぼ平行して推移した。

5) 臨床試験

本剤の臨床検討成績を Table 5, Table 6 に示した。呼吸器感染症 12 例のうち 2 例の細菌性肺炎と、3 例の急性扁桃炎は全例有効であった。

慢性気管支炎の 7 例では、*S. pneumoniae* を分離した 1 例において DL-8280 を 1 日 600 mg 6 日間使用しても臨床症状の改善と除菌がみられなかったが、他の 6 例は全て有効の結果が得られた。

急性単純性膀胱炎の 9 例では著効の 3 例を含め、全例に有効の結果が得られ、急性単純性腎盂腎炎では著効 1 例、有効 2 例の成績であった。

全体では 24 例中 23 例が有効であり、有効率は 96% であった (Table 7)。

一方、細菌学的効果は *E. coli* では 9 株全てが除菌された他、*H. influenzae* では 1 株が減少、1 株が除菌された。また慢性気管支炎より分離された *S. pneumoniae* の 2 株のうち 1 株は除菌されたが、他の 1 株は存続し、急性単純性膀胱炎より分離された *S. agalactiae* の 1 株は除菌された (Table 8)。

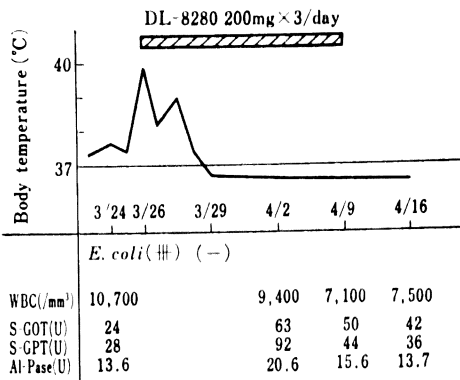
副作用としては 24 例中 1 例 (Case No. 3, 慢性気管支炎, 60 歳, 女性) に DL-8280 使用後 3 日目に軽度のみまいを認めたが継続使用が可能であり、12 日間使用し、臨床症状の消失をみた。

臨床検査異常としては 1 例に S-GOT, S-GPT,

Table 9 Laboratory findings before and after DL-8280 administration

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	453	14.6	44.6	7,600	0	2	66	24	8	28.6	28	24	7.9	18.6	0.96
	After	459	14.5	45.3	6,100	0	1	44	51	4	30.8	25	20	7.4	16.9	0.92
2	Before	456	14.6	43.9	12,800	0	3	69	25	3	25.9	30	28	7.9	19.6	1.12
	After	464	14.8	43.1	7,100	0	1	45	51	3	27.9	28	25	8.1	15.9	0.96
3	Before	469	13.3	40.5	8,700	1	1	73	17	8		35	16	9.6	19.6	1.10
	After	449	12.8	41.2	6,500	0	1	39	56	4		34	21	8.1	16.6	0.92
4	Before	452	14.2	42.5	7,900							18	11	7.0	16.6	0.76
	After	452	14.5	43.0	6,800							18	17	7.9	17.1	0.69
5	Before	453	13.4	40.0	10,100	0	1	82	12	5	24.6	39	35	8.9	15.9	0.71
	After	440	13.0	40.1	5,000	0	1	49	45	5	28.4	28	24	8.1	15.8	0.72
6	Before	391	12.9	37.8	12,800	0	0	78	17	5	20.5					
	After	376	11.8	34.8	9,200	0	2	64	27	7	22.9	22	12	5.2		
7	Before	416	14.1	41.6	9,100	1	2	50	41	6	28.6	34	31	9.6	19.4	1.06
	After	407	13.9	41.2	7,100	0	1	43	53	3	27.9	30	24	8.9	17.4	0.96
8	Before	429	13.1	38.9	5,300						17.5	38	23	8.8	17.5	0.90
	After	416	12.8	38.0	5,100						28.6	30	25	7.9	15.1	0.90
11	Before	451	14.6	42.0	10,900	0	0	72	17	11	29.6	16	15	6.6	13.0	0.76
	After	460	14.6	42.3	6,800	0	1	49	48	2	28.4	10	13	6.2	14.6	0.74
13	Before	426	13.9	41.7	11,200	0	2	70	27	1	30.9	17	15	7.1	19.6	1.03
	After	431	14.6	42.7	7,500	0	1	39	58	2	31.1	15	14	6.9	16.6	0.80
14	Before	411	13.7	40.1	9,800	0	2	68	28	2	29.4	16	15	5.9	14.6	0.96
	After	426	14.1	41.6	6,800	0	1	38	58	2	31.4	17	18	5.1	14.6	0.80
15	Before	416	13.9	40.8	8,900						34.4	21	18	6.8	14.4	0.76
	After	424	14.1	41.4	7,500						30.4	20	15	6.1	14.6	0.73
16	Before	396	13.0	38.6	9,600						29.7	25	20	9.2	17.5	0.86
	After	405	13.1	38.9	6,900						29.4					
20	Before	451	14.6	43.8	10,800	1	0	64	31	4	30.8	18	14	5.6	15.6	0.90
	After	453	14.3	42.6	6,800	0	1	37	59	3	28.6	15	16	5.9	15.0	0.81
21	Before	407	13.6	40.2	12,100	1	2	67	24	6	31.4	16	14	7.7	19.6	0.96
	After	415	13.7	42.1	7,300	0	1	36	59	4	29.9	17	10	7.2	17.1	0.91
22	Before	450	14.6	43.6	10,700							24	28	13.6	20.6	1.16
	After	426	13.9	41.1	7,100							50	44	15.6	15.6	0.86
24	Before	424	13.9	38.6	14,300	1	2	67	25	5	29.6	36	31	8.4	21.4	1.21
	After	434	14.5	40.6	7,200	0	1	41	55	3	28.4	24	26	7.4	15.6	0.78

Fig. 10 Case No. 22 : acute pyelonephritis (male, 45y)



Al-Pase の上昇をみたが、使用終了後、正常値に復する傾向を示した (Fig. 10, Table 9)。

考案

新しく開発された DL-8280 は、同系の Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid に比べ、グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌に対しても極めて優れた抗菌力を示すことが既に報告されている^{1,2)}。

われわれは、この系統の薬剤で最も優れた抗菌力を有する Norfloxacin と比較したところ、本剤は *S. aureus* では約 4 倍優れた抗菌力を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などでは 2~4 倍の抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては、Norfloxacin より高い MIC 値を示したものの、Pipemidic acid, Cefsulodin, Gertamicin よりは良好な抗菌力を示した。

本剤は 200 mg 1 回経口使用によって、ほぼ 2 µg/ml の値を使用 2 時間後に得ることができたが、われわれ³⁾ が検討した Norfloxacin のそれと比較すると、約 3 倍の値であって、本剤の良好な吸収性が示唆された。

また、本剤の各種臨床分離菌に対する MIC₉₀ が ≤0.1 ~1.56 µg/ml であることを考慮すると 200 mg 1 回経口使用は妥当な使用量と思われる。

尿中濃度は最高 350 µg/ml に達し、10 時間までの尿中回収率は 60% であった。これらの成績は、上記諸菌の MIC をはるかに凌駕するものであった。

本剤の良好な喀痰中移行⁴⁾ を考慮してわれわれは、細

菌性肺炎、慢性気管支炎など呼吸器感染症に対する本剤の有用性を検討したところ、細菌性肺炎では 2 例中 2 例、慢性気管支炎では 7 例中 6 例、急性扁桃炎では 3 例中 3 例に有効の成績を得、期待通りの臨床成績であった。このことは本剤のグラム陽性球菌、*H. influenzae* に対する優れた抗菌力と殺菌効果および良好な喀痰中移行が要因として考えられるものの、軽症ないし中等症が使用対象症例であったことも考慮される。

本系薬剤が繁用される尿路感染症に対する臨床効果は、急性単純性膀胱炎 6 例、急性単純性腎盂腎炎 3 例ではいずれも有効の成績であって、満足すべき成績であったが、原因菌が 1 例をのぞいてすべて *E. coli* であり、単純性であったことが高い有効率をおさめ得た原因と思われる。

副作用については、1 例にめまいを、また 1 例に一過性の S-GOT, S-GPT, Al-Pase 上昇を認めたが、この系統の薬剤のそれと比較してとくに異常のものではなかった⁵⁾。

以上の成績から本剤は中等症までの感染症に対しては 1 日 600 mg でほぼ満足すべき臨床効果が得られ、経口剤としての有用性を具備する薬剤と考えられた。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UME, 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) MATSUURA, Y.; K. SATO, M. INOUE & S. MITSUBASHI: DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent: *in vitro* and *in vivo* antimicrobial potency against clinical isolates resistant to nalidixic acid, pipemidic acid and gentamicin. *In Genetics, Biochemistry and Molecular Biology - Drug Resistance in Bacteria* - (S. MITSUBASHI, Ed.), Japan Scientific Societies Press, Tokyo, pp. 401-405, 1982
- 3) 松本文夫, 黒須義子, 小林千鶴子, 天崎博文, 高橋孝行, 杉浦英五郎: AM-715 に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 29 (S-4): 299-305, 1981
- 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
- 5) 熊沢浄一: Cinoxacin の副作用—各種尿路感染症 906 例の検討—。 *Chemotherapy* 28 (S-4): 368-376, 1980

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION
OF DL-8280 IN THE FIELD OF RESPIRATORY
AND URINARY TRACT INFECTIONS

FUMIO MATSUMOTO and TOSHIO HOJOH

Department of Infectious Disease, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

The studies on antimicrobial activity, absorption, excretion and clinical evaluation of DL-8280 were performed, and following results were obtained.

1) Antibacterial activity: DL-8280 showed an excellent antibacterial activity against gram-negative rods and gram-positive cocci. In the case of *S. aureus*, DL-8280 completely inhibited the growth at the concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and the growth of about 90% of clinically isolated strains of gram-negative rods such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* were inhibited at the concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$, lower than the MIC value.

2) Peak serum concentration of 2.21 $\mu\text{g/ml}$ of DL-8280 in healthy adult volunteer was attained at 2 hours after a single oral administration of 200 mg. The half life of DL-8280 in serum was calculated to be 5.3 hours and serum concentration was still more than 0.77 $\mu\text{g/ml}$ at 10 hours after dosing. The peak urinary concentration of DL-8280 was 346.5 $\mu\text{g/ml}$ which was found in urine collected during 4 to 6 hours after administration and urinary recovery rate was 60.6% within 10 hours.

3) Clinical efficacy rate in 12 patients with respiratory tract infection was 91.7%, and all of 12 patients with urinary tract infection were responded successfully to DL-8280 therapy. As for the untoward reaction of DL-8280, vertigo was observed in one patient, and slight elevation of S-GOT, S-GPT and Al-Pase was observed in 1 patient out of 24 patients.

It was concluded that DL-8280 was a useful synthetic oral antimicrobial agent for the treatment of not only UTI but also RTI.