

DL-8280 に関する基礎的研究と主として呼吸器感染症に対する臨床的検討

副島林造・二木芳人・川西正泰・松島敏春・川根博司

中浜 力・渡辺正俊・日野二郎

川崎医科大学呼吸器内科

第一製薬株式会社で新しく開発された pyridone-carboxylic acid 系の合成抗菌剤である DL-8280 について、基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 喀痰由来の各種分離株に対する抗菌力を NFLX, PPA と比較した結果、すべてにおいて PPA よりはるかに優れた抗菌力を示した。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia* に対しては NFLX とほぼ同等かやや劣る成績であったが、*S. aureus*, *Acinetobacter* spp. に対しては NFLX より数段階優れた抗菌力を示した。

2) 結核菌に対しては 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *M. fortuitum* に対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止したが、その他の非定型抗酸菌に対する作用は弱いものであった。

3) 本剤 200 mg および 100 mg 朝食後内服後の平均血清中濃度は、200 mg 投与では 4 時間後ピークに達し、その値は 2.06 $\mu\text{g/ml}$ であり、100 mg 投与では 2 時間後ピークに達し、1.40 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。6 時間までの平均尿中排泄率はそれぞれ 38.5%, 44.9% であった。

連日投与後の喀痰中濃度は、投与 6 時間後までいずれも 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示した。

4) 64 症例に本剤を使用し、効果判定の可能であった呼吸器感染症 62 例中、著効 6 例、有効 44 例、やや有効 6 例、無効 6 例で、有効率は 80.6% であった。副作用は 4 例 (6.3%) に認められたが極めて軽度であった。

以上の成績から本剤は、特に慢性気道感染症に極めて有効で、比較的安全性も高い薬剤であると考えられた。

DL-8280 は、第一製薬株式会社で開発された benzoxazine 骨を有する新しい pyridone-carboxylic acid 系の合成経口抗菌剤である。本剤は *Staphylococcus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *B. fragilis* など、嫌気性菌を含むグラム陽性、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し、従来の nalidixic acid (NA) や pipemidic acid (PPA) に比しはるかに抗菌力が優れている。また体内動態に関しても、高い血中濃度と良好な組織移行性が認められている。

今回、われわれも、DL-8280 について基礎的、臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

研究方法

1. 抗菌力：主として喀痰由来の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* spp. に対する抗菌力を測定した。MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、pH 7.2 の Heart Infusion Agar を用い平板希釈法により測定し、同時に norfloxacin (NFLX) および PPA の MIC と比較した。

さらに結核菌 H₃₇RV, 黒野, ラベネル株および非定型

抗酸菌として *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum* に対する本剤の発育阻止効果を、DUBOS 液体培地ならびに小川培地を用いて検討した。

2. 血清中濃度、尿中排泄ならびに喀痰中濃度：肝、腎機能に異常のない呼吸器疾患患者 4 例を対象として、2 例宛 1 回 200 mg と 100 mg を朝食 2 時間後に内服させ、その後 30 分、1, 2, 4, 6 時間毎に採血して血清中濃度を測定した。測定方法は、Mueller-Hinton Agar を用い *B. subtilis* ATCC 6051 を検定菌とする平板カップ法で行い、標準曲線は Consera 希釈により求めた。

同時に 2 時間毎に分割採尿し、6 時間までの尿中濃度を測定し尿中回収率を求めた。

さらに 2 例について、単回投与および 7~11 日投与後の喀痰中濃度を測定した。

3. 臨床的観察：本剤使用症例は 64 例で、その内訳は急性上気道炎 6 例 (急性咽喉頭炎 5 例, 急性扁桃炎 1 例), 急性気管支炎 8 例, 肺炎 10 例, びまん性汎細気管支炎 8 例, 慢性気管支炎 5 例, 感染性気管支喘息 7 例, 肺炎腫 2 例, 気管支拡張症 7 例, 肺癌混合感染 6 例, 肺

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to DL-8280 and related antibacterial agents

Organisms (Number of strains)	Drugs	MIC ₅₀ (μg/ml)									
		≤0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50≤
<i>S. aureus</i> (49)	DL-8280		7	30	12						
	NFLX				9	32	6	2			
	PPA						1	1	30	17	
<i>E. coli</i> (50)	DL-8280	8	17	6	3	9	4	1	1	1	
	NFLX	40	3	4	3						
	PPA				1	39	3		6	1	
<i>Klebsiella</i> spp. (50)	DL-8280	19	25	4	1	1					
	NFLX	26	18	3	2	1					
	PPA					10	35		2	3	
<i>S. marcescens</i> (49)	DL-8280	4	20	16	3	3	2		1		
	NFLX	23	10	5	5	2	1	1	2		
	PPA				3	24	5	3	1	2	1
<i>Proteus</i> spp. (72)	DL-8280	37	21	8	4		1	1			
	NFLX	56	8	5	1	1	1				
	PPA					22	42	3	3	1	1
<i>P. aeruginosa</i> (49)	DL-8280	1	2	4	3	24	11	4			
	NFLX	1		8	11	24	5				
	PPA				1		1	6	15	19	7
<i>P. cepacia</i> (31)	DL-8280				1	1		4	14	11	
	NFLX						1		4	22	4
	PPA										31
<i>Acinetobacter</i> spp. (45)	DL-8280		13	22	10						
	NFLX					9	18	15	3		
	PPA								2	19	24

結核混合感染 2 例, 肺化膿症, 肺囊胞混合感染および慢性膀胱炎各 1 例である。性別は男性 38 例, 女性 27 例で, 年齢は 23 歳から 84 歳で平均 56.1 歳であった。使用量は 1 回 100 mg ないし 200 mg を 1 日 3 回投与とし, 4~21 日間使用した。

効果判定は, 発熱, 咽頭痛, 咳嗽, 喀痰などの自覚症状および胸部ラ音, 胸部 X 線所見, 赤沈値, 白血球数など臨床検査所見の改善の程度, ならびに起炎菌の消失の有無により, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階とした。さらに本剤使用前後の末梢血液像, 肝, 腎機能の変化についても検討した。

成績

1. 抗菌力: Table 1 に示すごとく, 測定したすべての菌種について PPA よりは数段階すぐれた抗菌力を示した。

S. aureus に対する MIC は 0.39 μg/ml にピークを認め, NFLX より 2 段階程度優れた成績を示した。

E. coli, *Klebsiella* spp., *S. marcescens* に対する MIC のピークは, いずれも 0.20 μg/ml と低く優れた抗菌力を示し, NFLX とほぼ同等あるいはわずかに劣る成績で

あった。*Proteus* spp. についても MIC のピークは ≤ 0.1 μg/ml であり優れた抗菌活性を認めた。

P. aeruginosa に対しても MIC のピークは 1.56 μg/ml となかなか優れた抗菌活性を示したが, *P. cepacia* に対しては 12.5 μg/ml とやや高い MIC を示した。NFLX との比較ではほぼ同等の成績があった。

Acinetobacter spp. に対してはすべて 0.78 μg/ml 以下で発育阻止しており, NFLX より数段階勝る成績であった。

各種結核菌ならびに非定型抗酸菌に対する抗菌力は Table 2, Table 3 に示した。

DUBOS 液体培地では, H₃₇R_V 株, 黒野株, ラベネル株いずれも 0.39 μg/ml 以下で発育阻止されており, NFLX より優れた成績であった。非定型抗酸菌の 7 株は *M. kansasii* の 1 株を除きすべて患者分離株である。*M. kansasii* の標準株が 0.78 μg/ml, *M. fortuitum* (小泉株) が 1.56 μg/ml で発育阻止されたが, 他の 4 株はいずれも 12.5~25 μg/ml でようやく発育阻止効果が認められたにすぎなかった。

小川培地では DUBOS 液体培地に比し, 1 段階程度発

Table 2 Growth inhibitory effect of DL-8280 and NFLX against various mycobacteria

(DUBOS' liquid media)

Strains	Drugs	Drug concentrations ($\mu\text{g/ml}$)							
		0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
<i>M. tuberculosis</i> (H37RV)	DL-8280		--	--	--	--	--	--	--
	NFLX	+	+	+	+	--	--	--	--
<i>M. tuberculosis</i> (KURONO)	DL-8280		--	--	--	--	--	--	--
	NFLX	#	#	#	#	--	--	--	--
<i>M. bovis</i> (RAVENEL)	DL-8280		--	--	--	--	--	--	--
	NFLX	#	#	--	--	--	--	--	--
<i>M. kansasii</i>	DL-8280		±	±	--	--	--	--	--
	NFLX	#	#	#	#	--	--	--	--
<i>M. kansasii</i> (HIGASHI)	DL-8280		+	+	+	+	+	--	--
	NFLX	#	#	#	#	+	+	±	±
<i>M. scrofulaceum</i> (ISHII)	DL-8280								
	NFLX	--	--						
<i>M. scrofulaceum</i> (IMAI)	DL-8280		#	#	#	#	#	--	--
	NFLX	#	#	#	#	#	#	#	#
<i>M. intracellulare</i> (WAKE)	DL-8280		#	#	#	#	+	--	--
	NFLX	#	#	#	#	#	#	#	+
<i>M. intracellulare</i> (SHIMAMURA)	DL-8280		#	#	#	±	±	±	--
	NFLX	#	#	#	#	#	#	#	#
<i>M. fortuitum</i> (KOIZUMI)	DL-8280		#	#	±	--	--	--	--
	NFLX	#	#	#	#	--	--	--	--

育阻止効果が劣るが、ほぼ同様な成績であった。

2. 血清中濃度、尿中排泄ならびに喀痰中濃度：血清中濃度は Fig. 1 に示すごとく、200 mg 投与の2例での最高濃度は、1例では2時間後で1.95 $\mu\text{g/ml}$ 、他の1例では4時間後で2.69 $\mu\text{g/ml}$ であり、30分、1, 2, 4, 6時間後における2例の平均値はそれぞれ0.68, 1.22, 1.72, 2.06, 1.59 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 mg 投与の2例も、最高濃度は1例が2時間後で1.91 $\mu\text{g/ml}$ 、他の1例が4時間後で1.06 $\mu\text{g/ml}$ であり、2例の平均値はそれぞれ0.77, 1.09, 1.40, 1.26, 0.88 $\mu\text{g/ml}$ であった。

同時に測定した6時間までの尿中排泄率は Fig. 2 に示すごとく、200 mg 投与例では29.3~47.7% (平均38.5%)、100 mg 投与では40.1~49.6% (平均44.9%) であった。

さらに2例について測定した喀痰中濃度は Table 4 に示した。M.F. 例はびまん性汎細気管支炎、M.S. 例は肺

化膿症の症例であり、M.F. 例では11日、M.S. 例では7日間連続投与後に測定した結果、6時間までの蓄痰ではいずれも2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示しており、最高濃度は2~4時間後のものでそれぞれ2.69, 2.92 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床的観察：本剤使用症例64例の性、年齢、診断名、分離菌、薬剤投与量ならびに臨床効果の一覧を Table 5 に示した。

症例 No. 43, Y.O. 例は感染性気管支喘息の症例であるが、喘息症状に対してステロイド剤の併用を余儀なくされたため効果判定から除外した。

効果判定が可能であった呼吸器感染症62例に対する臨床効果をまとめて Table 6 に示した。62例中、著効6例、有効44例、やや有効6例、無効6例で有効率は80.6% であった。各疾患別に有効率をみると、急性咽喉頭炎を主とする6例では83.3%、急性気管支炎の8

Table 3 Growth inhibitory effect of DL-8280 and NFLX against various mycobacteria
(OGAWA's egg media)

Strains	Drugs	Drug concentrations ($\mu\text{g/ml}$)						
		0	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
<i>M. tuberculosis</i> (H37RV)	DL-8280		--	--	--	--	--	--
	NFLX	+	+	+	+ -	--	--	--
<i>M. tuberculosis</i> (KURONO)	DL-8280		5 11					
	NFLX	## ##	## ##	## ##	## ##	+ +	--	--
<i>M. bovis</i> (RAVENEL)	DL-8280		5 6	--	--			
	NFLX	## ##	## ##	## ##	# #	19 20	--	--
<i>M. kansasii</i>	DL-8280		+ +	--	--			
	NFLX	## ##	## ##	# #	# #	--	--	--
<i>M. kansasii</i> (HIGASHI)	DL-8280		# #	# #	+ +	4 --	--	--
	NFLX	# #	# #	# #	# #	# #	+ +	+ +
<i>M. scrofulaceum</i> (ISHII)	DL-8280		# #	# #	+ +	+ +	10 --	--
	NFLX	# #	# #	# #	# #	# #	+ +	--
<i>M. scrofulaceum</i> (IMAI)	DL-8280		## ##	# #	# #	+ +	--	--
	NFLX	## ##	## ##	## ##	# #	# #	# #	# #
<i>M. intracellulare</i> (WAKE)	DL-8280		# #	# #	+ +	+ +	+ +	--
	NFLX	## ##	## ##	## ##	## ##	# #	# #	+ +
<i>M. intracellulare</i> (SHIMAMURA)	DL-8280		# #	# #	# #	# #	# #	--
	NFLX	# #	# #	# #	# #	# #	# #	# #
<i>M. fortuitum</i> (KOIZUMI)	DL-8280		## ##	## ##	2 2	--	--	--
	NFLX	## ##	+ +	+ +	+ +	6 21	--	--

例で87.5%，肺炎の10例で70%に有効であった。さらに慢性気道感染症であるびまん性汎細気管支炎，慢性気管支炎，感染性気管支喘息，肺気腫，気管支拡張症などの計28例中，著効3例，有効22例で有効率89.3%と極めて優れた効果が得られた。肺癌の混合感染症例6例に対しても，有効4例66.7%の有効率を示した。

原因菌を決定し得た51例について，起炎菌別の細菌学的効果をTable 7に示した。*S. pneumoniae*が2例中1例，*S. aureus*が3例中2例，*P. aeruginosa*が13例中7例(53.8%)とやや菌消失率が低率であったほかは，*H. influenzae*，*E. coli*，*E. cloacae*とともに100%，*Klebsiella*で92.3%と極めて高い菌消失効果が得られた。

副作用は64例中4例(6.3%)に認められ，食欲不振，嘔気，嘔吐，下痢など消化器症状を主とするものが2例，不眠，めまいなどなんらかの神経症状を訴えたものが2例であった。嘔気，嘔吐，下痢を訴えた1例が4日

で中止したほかは，いずれも継続投与が可能であり，中止後は速やかに症状軽快している。

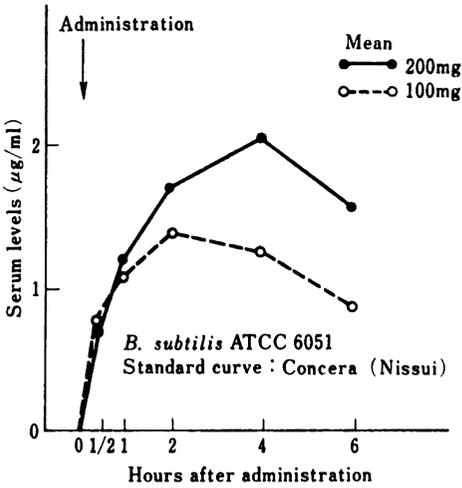
本剤使用前後において測定し得た57例の臨床検査成績はFig. 3~Fig. 5に示した。5例に貧血の増強がみられているが，いずれも基礎疾患の増悪ないし，脱水症状の改善に基づくもので，本剤によるものとは考えていない。その他GPT上昇例が2例，GOT，Al-P，BUN上昇例が各1例宛認められているが，いずれも上昇の程度は軽度であった。

考 案

DL-8280は新しく開発された合成経口抗菌剤であり，幅広い抗菌スペクトラムを有し，抗菌活性も強く，その作用は殺菌的であり，既存のpyridone-carboxylic acid系薬剤に比べて優れていると報告されている¹⁾。

われわれも，主として咳痰由来の各種分離株について，本剤の抗菌力を測定し，NFLX²⁾，PPAの抗菌力と

Fig. 1 Serum levels of DL-8280



Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Dose (mg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2h	1h	2h	4h	6h
M.F.	M	50	48	200	1.11	1.58	1.95	1.43	1.06
M.M.	M	56	59	200	0.24	0.85	1.49	2.69	2.12
Mean		53	53.5	200	0.68	1.22	1.72	2.06	1.59
M.S.	F	57	35	100	1.43	1.89	1.91	1.46	1.14
M.Y.	M	42	49	100	0.10	0.28	0.88	1.06	0.62
Mean		49.5	42	100	0.77	1.09	1.40	1.26	0.88

Fig. 2 Urinary excretion of DL-8280

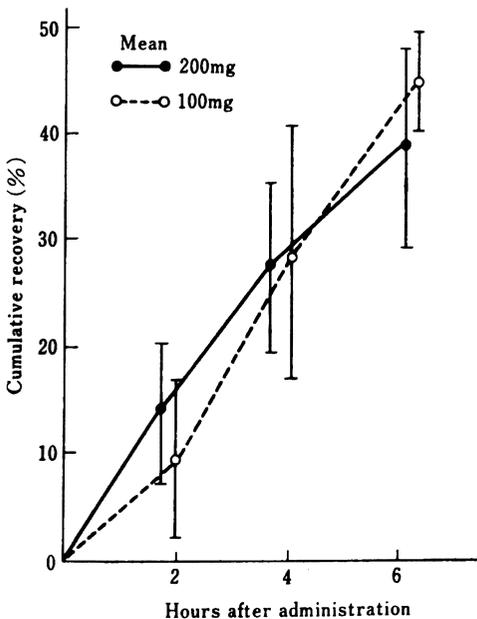


Table 4 Sputum levels of DL-8280

Case	Dose (mg)	Sputum levels ($\mu\text{g/ml}$)		
		0~2h	2~4h	4~6h
M.F.	200	2.40	1.76	1.26
	200*	2.27	2.69	2.15
M.S.	100*	2.05	2.92	2.79

* Serial administration

比較した結果、いずれの分離株についても PPA よりは、はるかに優れた抗菌活性を示した。NFLX との比較では、*E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia* では、ほぼ同等ないしやや劣る成績であったが、*S. aureus*, *Acinetobacter* spp. では NFLX より数段階劣る成績であった。またわれわれは測定していないが、*H. influenzae* に対する MIC のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下と報告されており、経口抗菌剤としてグラム陰性桿菌類に対する抗菌活性は極めて優れたものであると考えられた。

さらに結核菌、*M. fortuitum* に対しても、かなり低濃度での発育阻止効果が認められ、期待を抱かせたが、予研の高橋³⁾によるマウス治療実験成績では、全く治療効果は得られていない。

全国集計成績¹⁾によれば、本剤 100 mg あるいは 200 mg 空腹時投与後の血清中濃度は、60 分でピークに達し、その値は各々平均 $1.90, 2.04 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 50.4, 41.7% と報告されている。また食後投与の場合には、3 時間後にピークに達し、その値もやや低値を示している。われわれが測定した 4 症例は、朝食 2 時間後投与例であるが、平均値で 200 mg 投与例では 4 時間後に、100 mg 投与例では 2 時間後にピークが認められ、その値はそれぞれ $2.06, 1.40 \mu\text{g/ml}$ であった。

さらに 2 症例について連続投与後の喀痰中濃度を測定した結果、6 時間までの分割採痰では、いずれも $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が得られており、長崎大学熱研内科の成績¹⁾よりやや高い値であった。

いずれにせよ本剤の試験管内抗菌力と体内動態、特に喀痰中に比較的高濃度に移行することから、呼吸器感染症に対して十分な有効性が期待された。

効果判定が可能であった呼吸器感染症 62 例に対する有効率は 80.6% であり、経口剤としては優れた成績であると考えられた。特に本剤の特徴と考えられる点は、びまん性汎細気管支炎、慢性気管支炎、気管支拡張症など第三世代の cephem 系薬剤を用いても比較的難治性

Table 5 Clinical efficacy of DL-8280

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration (mg×times×days)	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
1 M.K.	37 M	Acute pharyngitis	—	Unknown	100×3×8	Unevaluable	Good	—
2 K.S.	34 F	Acute pharyngolaryngitis	—	Unknown	100×3×4	Unevaluable	Good	—
3 T.K.	61 M	Acute pharyngolaryngitis	Bronchial asthma	<i>Klebsiella</i> spp.	100×3×6	Eradicated	Fair	—
4 Y.N.	33 M	Acute pharyngolaryngitis	Chronic sinusitis	<i>Klebsiella</i> spp.	200×3×6	Persisted	Good	—
5 T.Y.	58 M	Acute tonsillitis	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i> spp.	100×3×5	Eradicated	Good	—
6 Y.M.	51 M	Acute pharyngolaryngitis	Bronchial asthma	Unknown	100×3×8	Unevaluable	Good	—
7 M.M.	62 M	Acute bronchitis	Pleuritis tuberculosa	<i>A. calcoaceticus</i>	100×3×7	Eradicated	Excellent	—
8 Y.H.	60 M	Acute bronchitis	—	<i>Klebsiella</i> spp.	100×3×8	Eradicated	Good	—
9 Y.N.	55 F	Acute bronchitis	—	<i>Klebsiella</i> spp.	200×3×5	Eradicated	Good	—
10 H.O.	34 M	Acute bronchitis	Chronic sinusitis	<i>Klebsiella</i> spp.	200×3×8	Unknown	Fair	—
11 Y.K.	58 F	Acute bronchitis	Hypertension	Unknown	200×3×8	Unevaluable	Good	—
12 K.M.	42 F	Acute bronchitis	—	<i>S. aureus</i>	100×3×8	Eradicated	Good	—
13 S.T.	32 F	Acute bronchitis	—	Unknown	100×3×8	Unevaluable	Good	—
14 K.F.	76 F	Acute bronchitis	—	<i>Klebsiella</i> spp.	100×3×8	Eradicated	Good	—
15 T.K.	23 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>E. cloacae</i>	100×4×15	Eradicated	Excellent	—
16 E.O.	71 M	Pneumonia	Middle lobe syndrome	<i>S. pneumoniae</i>	200×3×16	Eradicated	Good	Sleep disturbance
17 K.K.	63 M	Pneumonia	Pneumoconiosis	<i>H. parainfluenzae</i>	200×3×15	Eradicated	Good	—
18 K.M.	58 M	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>Klebsiella</i> spp.	200×3×17	Eradicated	Good	—
19 T.T.	80 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>Klebsiella</i> spp.	200×3×4	Unknown	Excellent	Nausea Vomiting Diarrhea
20 M.M.	28 F	Pneumonia	Bronchiectasis	Unknown	100×3×7	Unevaluable	Good	—
21 C.O.	51 M	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	100×3×8	Eradicated	Poor	Anorexia
22 C.O.	52 M	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i>	200×3×12	Unevaluable	Good	—

Table 5 (Continued)

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration (mg×times×days)	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
23	T.Y. 84 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	Unknown	100×3×7	Unevaluable	Poor	—
24	J.Y. 63 M	Pneumonia	Pulmonary aspergillosis	Unknown	100·4×15	Unevaluable	Poor	—
25	T.B. 58 M	Diffuse panbronchio- litis	—	<i>P. aeruginosa</i>	100·3×9	Decreased	Good	—
26	M.M. 44 M	Diffuse panbronchio- litis	—	<i>H. influenzae</i>	100·3×7	Eradicated	Good	—
27	M.F. 50 M	Diffuse panbronchio- litis	—	<i>P. aeruginosa</i>	200·3×14	Persisted	Good	—
28	S.S. 65 F	Diffuse panbronchio- litis	Cancer	<i>H. influenzae</i>	100×3×19	Eradicated	Good	—
29	S.S. 65 F	Diffuse panbronchio- litis	Cancer	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×7	Eradicated	Good	—
30	S.Y. 54 F	Diffuse panbronchio- litis	—	<i>S. pneumoniae</i>	200×3×15	Persisted	Poor	—
31	K.N. 78 F	Diffuse panbronchio- litis	—	<i>S. aureus</i> GNF-GNB	100×3×8	→ <i>S. aureus</i>	Good	—
32	K.N. 79 F	Diffuse panbronchio- litis	—	<i>S. aureus</i>	100×3×15	Unknown	Good	—
33	M.M. 74 F	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	100×3×8	Persisted	Good	—
34	T.Y. 58 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i>	200×3×6	Unknown	Good	—
35	K.I. 79 F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	200×3×8	Eradicated	Fair	—
36	H.H. 53 F	Chronic bronchitis	—	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×11	Eradicated	Excellent	—
37	A.W. 72 F	Chronic bronchitis	—	Unknown	100×3×15	Unevaluable	Good	—
38	H.A. 68 M	Pulmonary emphysema	Bronchial asthma	<i>Klebsiella</i> spp.	100×4×8	Eradicated	Good	—
39	M.K. 77 M	Pulmonary emphysema	Aortic aneurysm	<i>Klebsiella</i> spp.	100×3×12	Eradicated	Good	—
40	K.N. 42 F	Infectious bronchial asthma	—	<i>H. parainfluenzae</i>	100×3×6	Eradicated	Good	—
41	J.M. 46 M	Infectious bronchial asthma	Bronchiectasis	Unknown	200×3×6	Unevaluable	Good	—
42	U.H. 55 M	Infectious bronchial asthma	—	<i>E. coli</i>	100×3×6	Eradicated	Good	—
43	Y.O. 32 M	Infectious bronchial asthma	—	Unknown	200×3×5	Unevaluable	Unevalu- able	—

Table 5 (Continued)

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration (mg×times×days)	Evaluation		Side effect
						Bacteriological	Clinical	
44	M.Y. 42 M	Infections bronchial asthma	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×10	Eradicated	Good	—
45	S.O. 48 F	Infections bronchial asthma	—	Unknown	200×3×8	Unevaluable	Good	—
46	M.M. 46 F	Infections bronchial asthma	—	<i>H. influenzae</i>	100×3×6	Eradicated	Good	—
47	M.K. 65 F	Bronchi- ectasis	—	<i>Klebsiella</i> spp. <i>H. influenzae</i>	100×3×8	Eradicated	Excellent	—
48	H.Y. 53 F	Bronchi- ectasis	—	<i>H. influenzae</i>	100×3×8	Eradicated	Good	—
49	M.H. 39 M	Bronchi- ectasis	Pulmonary tuberculosis	Unknown	100×3×8	Unevaluable	Poor	—
50	T.M. 33 F	Bronchi- ectasis	—	<i>H. influenzae</i>	100×4×8	Eradicated	Good	—
51	T.M. 33 F	Bronchi- ectasis	—	<i>H. influenzae</i>	100×3×9	Eradicated	Good	—
52	H.Y. 54 F	Bronchi- ectasis	—	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	200×3×8	Eradicated	Excellent	—
53	K.M. 58 M	Bronchi- ectasis	—	<i>Klebsiella</i> spp.	100×3×8	Eradicated	Good	—
54	M.H. 62 F	Mixed infection	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	100×3×7	→ <i>P. aeruginosa</i>	Fair	—
55	H.T. 79 M	Mixed infection	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.	100×3×14	Eradicated	Good	—
56	T.J. 63 F	Mixed infection	Lung cancer	<i>S. epidermidis</i>	100×3×8	Eradicated	Good	Appetite loss Vertigo
57	B.S. 46 M	Mixed infection	Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	200×3×8	Eradicated	Fair	—
58	O.O. 80 F	Mixed infection	Lung cancer	<i>E. cloacae</i>	200×3×6	Eradicated	Good	—
59	H.T. 80 M	Mixed infection	Lung cancer	<i>S. aureus</i>	100×3×8	Unknown	Good	—
60	T.H. 71 M	Mixed infection	Pulmonary tuberculosis	<i>Klebsiella</i> spp.	200×3×4	Eradicated	Good	—
61	E.F. 46 M	Mixed infection	Pulmonary tuberculosis	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×10	Persisted	Good	—
62	M.S. 57 F	Pulmonary abscess	Old tuberculosis	<i>P. cepacia</i>	100×3×5 200×3×7 100×3×9	Persisted	Poor	—
63	O.F. 51 M	Mixed infection	Cystic lung disease	<i>P. aeruginosa</i>	200×3×7	Persisted	Fair	—
64	H.N. 70 M	Chronic cystitis	Lung cancer	<i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	100×3×8	Eradicated	Good	—

Table 6 Overall clinical efficacy of DL-8280

Diagnosis (Number of cases)	Clinical evaluation				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute pharyngolaryngitis (6)		5	1		83.3
Acute bronchitis (8)	1	6	1		87.5
Pneumonia (10)	2	5		3	70.0
Diffuse panbronchiolitis (8)		7		1	87.5
Chronic bronchitis (5)	1	3	1		80.0
Bronchial asthma with infection (6)		6			100
Pulmonary emphysema with infection (2)		2			100
Bronchiectasis with infection (7)	2	4		1	85.7
Mixed infection of lung cancer (6)		4	2		66.7
Other chronic RTI (4)		2	1	1	50.0
Total (62)	6	44	6	6	80.6

Table 7 Bacteriological efficacy of DL-8280 on RTI

Organisms	Number of strains	Bacteriological evaluation			Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Decreased	
<i>S. pneumoniae</i>	2	1	1		50
<i>S. aureus</i>	3	2	1		66.7
<i>S. epidermidis</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	10	10			100
<i>Klebsiella</i> spp.	13	12	1		92.3
<i>E. coli</i>	1	1			100
<i>E. cloacae</i>	2	2			100
<i>P. aeruginosa</i>	13	7	5	1	53.8
Other GNB	6	5	1		83.3
Total	51	41	9	1	80.4

の慢性気道感染症に対して、89.3%と極めて優れた治療効果が得られたことである。さらに細菌学的効果も優れたものであり、80.4%の除菌率であった。

副作用は64例中4例(6.3%)に認められたが、中止例は1例のみであり中止後軽快している。全国集計成績¹⁾でも副作用発現率は3.5%と低率であり、重篤なもののみならず比較的安全な薬剤であると考えられた。

以上の成績から、DL-8280は*P. aeruginosa*を含むグ

ラム陰性桿菌感染症、特に慢性気道感染症の治療に大いに効果が期待できる薬剤であると考えられた。

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) 副島林造, 二木芳人, 川西正泰, 松島敏春, 田野吉彦, 加藤 収, 矢木 晋, 原 宏紀, 荘田恭聖: AM 715に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 29 (S-4): 335~342, 1981
- 3) 高橋 宏: 私信, 1982

Fig. 3 Laboratory findings of DL-8280 before and after treatment (1)

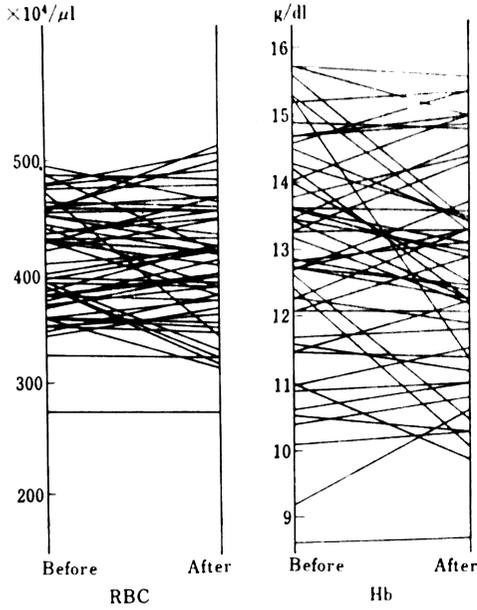


Fig. 5 Laboratory findings of DL-8280 before and after treatment (3)

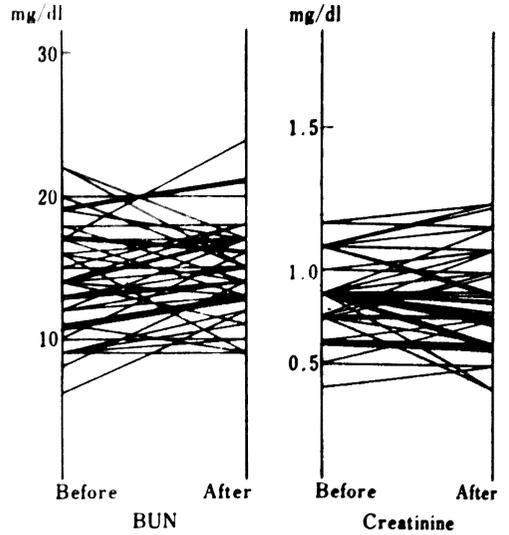
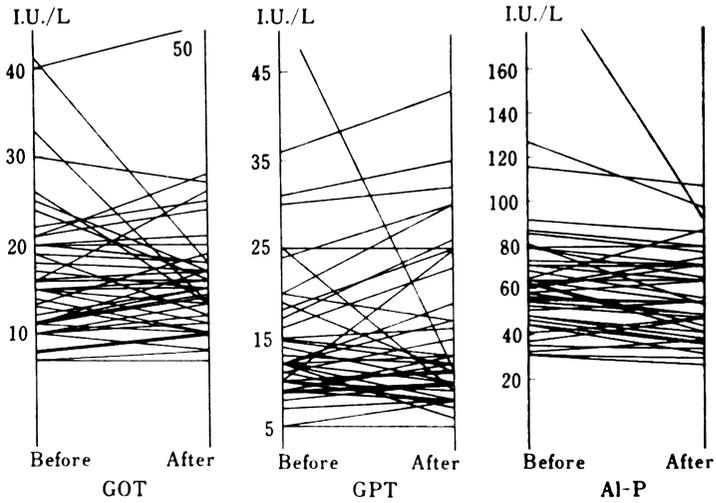


Fig. 4 Laboratory findings of DL-8280 before and after treatment (2)



BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, MASAYASU KAWANISHI, TOSHIHARU MATSUSHIMA,
HIROSHI KAWANE, CHIKARA NAKAHAMA, MASATOSHI WATANABE and JIRO HINO
Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Bacteriological and clinical studies on DL-8280, a synthetic antibacterial agent of pyridone-carboxylic acid derivative developed originally by Daiichi Seiyaku Co., Ltd., were performed and the following results were obtained.

1) DL-8280 showed far more superior antibacterial activity to that of PPA against all the bacterial strains clinically isolated from the sputum. The activity of DL-8280 against *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa* and *P. cepacia* were almost equal to that of NFLX, but DL-8280 was much more active than NFLX against *S. aureus* and *Acinetobacter* spp..

2) DL-8280 inhibited *M. tuberculosis* and *M. fortuitum* at 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and 1.56 $\mu\text{g/ml}$, respectively, but the activity against other atypical mycobacteria was weak.

3) Serum peak level of 2.06 $\mu\text{g/ml}$ was observed at 4 hours and 1.40 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours after the administration of 100 mg and 200 mg of DL-8280 after the breakfast, respectively. Mean urinary excretion rate of DL-8280 during 6 hours after the administration of 100 mg and 200 mg was 38.5% and 44.9%, respectively.

After repeated dosings, the sputum concentration of DL-8280 was more than 2.0 $\mu\text{g/ml}$.

4) DL-8280 was administered to 64 patients with respiratory tract infections and the efficacy evaluated in 62 patients. Clinical effect was "excellent" in 6, "good" in 44, "fair" in 6, "poor" in 6 and the efficacy rate was 80.6%. Side effects were observed in 4 patients (6.3%) but they were very slight.

From these results, it was concluded that DL-8280 was extremely useful agent against chronic respiratory tract infections and relatively safe agent.