

DL-8280 の臨床的検討

大口秀利・上田聡一郎・中川 勝・田村正和・蝶良英郎

徳島大学医学部第三内科

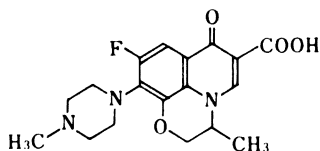
内科領域で経験した呼吸器，尿路，胆道系感染症 14 例に合成抗菌剤 DL-8280 を経口投与し，その臨床効果，細菌学的効果および副作用と末梢血，肝，腎機能におよぼす影響について検討した結果，以下の成績を得た。

- 1) 効果判定の対象となった呼吸器感染症 9 例では，総合効果判定で著効 3 例，有効 4 例，無効 2 例の結果を得た。
- 2) 効果判定の対象となった尿路感染症 4 例では，総合効果判定で著効 2 例，有効 2 例の結果を得た。また，胆道感染症の 1 例は総合効果判定で有効の結果を得た。
- 3) 投与全症例中効果判定の対象となった 14 例では，著効 5 例 (35.7%)，有効 7 例 (50%)，無効 2 例 (14.3%) であり，有効率は 85.7% であった。
- 4) 全症例につき，自覚的，他覚的に副作用を思わせる異常所見は認められなかった。検査所見上トランスアミナーゼ (GOT, GPT) の上昇が 1 例にみられたが，投与中止後速やかに正常化した。その他，明らかに本剤によると思われる検査値の変動はみられなかった。

オキサジン系の新しい合成抗菌剤 DL-8280 [(±)9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2, 3-dihydro-7H-pyrido[1, 2, 3-de]-1, 4-benzoxazine-6-carboxylic acid] (Fig. 1) は，グラム陰性のみならず陽性の好気性菌に対しても幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力を有しており，また嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すことがその特長として挙げられる¹⁾。

このたび，われわれは内科領域で経験した呼吸器，尿路，胆道系感染症に対して本剤を投与し，その臨床効果について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



対象と方法

対象は，徳島大学医学部第三内科の入院および外来患者のうち感染症状を有する 14 症例である (Table 1, Table 2)。感染症別には，呼吸器感染症 9 例 (急性扁桃炎 1 例，急性気管支炎 2 例，慢性気管支炎の急性増悪 3 例，肺癌による閉塞性肺炎 2 例，膿胸 1 例)，尿路感染症 4 例 (急性膀胱炎 2 例，慢性膀胱炎 1 例，慢性腎盂腎炎 1 例) および胆道系感染症 1 例の計 14 症例 (男性 7 例，女性 7 例，平均年齢 55.4 歳) である。

起炎菌の検索は胆道系感染をのぞく全例に施行し，尿

路感染症からは *E. coli*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae* が検出された。しかし呼吸器感染症においては，起炎菌が明確にされた症例は少なかった。

投与方法は，DL-8280 を 1 日量 200 mg ないしは 300 mg を 6 日間から 16 日間経口投与した。総投与量は最小 1,200 mg から最大 4,800 mg であった。

臨床効果の判定は，尿路感染症では UTI 薬効評価基準²⁾に従い著効，有効，無効の 3 段階で判定し，呼吸器感染症については自覚症状，他覚所見，胸部 X 線所見，細菌学的検査所見を指標として，急性期の諸症状，所見が 3 日以内に著しく改善したものを著効，1 週間以内に改善したものを有効とし，それ以外の改善遅延例，不変例，増悪例を無効とした。また，胆道系感染症については臨床所見，検査所見から総合的に判断した。

成績

呼吸器感染症：呼吸器感染症状を呈する 9 例 (Table 1, 症例 1~9) に本剤を投与した。効果判定の結果，著効 3 例 (症例 1, 5, 6)，有効 4 例 (症例 2~4, 7)，無効 2 例 (症例 8, 9) であり，有効率は 77.8% であった (Table 3)。無効の 2 例は肺癌による閉塞性肺炎と膿胸の症例で，喀痰，咳嗽等の自覚症状はやや改善をみたが，血液所見，胸部 X 線は不変のため無効とした。

尿路感染症：尿路感染症状を呈する 4 例 (Table 2, 症例 10~13) に本剤を投与した。効果判定の結果，著効 2 例，有効 2 例で，有効率は 100% であった (Table 3)。

Table 1 Cases treated with DL-8280 (1)

Case No.	Sex/Age	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Dosage (Total)
1. Y.N.	M/22	Acute Tonsillitis (Chronic hepatitis)	Normal flora	(100mg×3)×7days (2.1g)
2. K.T.	F/26	Acute bronchitis	Normal flora	(100mg×3)×7days (2.1g)
3. T.K.	M/48	Acute bronchitis (DM, renal failure, liver cirrhosis)	Normal flora	(100mg×2)×6days (1.2g)
4. K.M.	M/66	Chronic bronchitis	Normal flora	(100mg×3)×14days (4.2g)
5. F.M.	F/55	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	(100mg×3)×7days (2.1g)
6. T.K.	M/69	Chronic bronchitis	Normal flora	(100mg×3)×7days (2.1g)
7. T.S.	M/49	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	<i>K. pneumoniae</i> (1+) <i>Neisseria</i> (2+)	(100mg×3)×7days (2.1g)
8. K.T.	M/59	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	<i>H. influenzae</i>	(100mg×3)×7days (2.1g)
9. H.O.	F/65	Pyothorax (Bronchoectasis)	Normal flora	(100mg×3)×7days (2.1g)

Table 2 Cases treated with DL-8280 (2)

Case No.	Sex/Age	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Dosage (Total)
10. M.M.	F/68	Acute cystitis (Lung fibrosis)	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	(100mg×2)×8days (1.6g)
11. F.M.	F/70	Acute cystitis (RA)	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	(100mg×2)×7days (1.4g)
12. Y.T.	M/60	Chronic cystitis (Aplastic anemia)	<i>S. faecalis</i> (10 ⁶)	(100mg×3)×16days (4.8g)
13. Y.K.	F/75	Chronic pyelonephritis (Nephrotic syndrome)	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	(100mg×3)×7days (2.1g)
14. K.M.	F/43	Cholecystitis susp. (Hypertension, DM)	—	(100mg×3)×7days (2.1g)

これは内科領域で経験する尿路感染症は単純性尿路感染症がほとんどであることが挙げられよう。

2例に *E. coli* (症例10, 13), 1例に *K. pneumoniae* (症例11), *S. faecalis* (症例12) がそれぞれ分離され、いずれも尿中細菌数 10⁶/ml 以上であり原因菌として得た。また、本剤投与後、症例11～13では除菌された。

胆道感染症：急性胆嚢炎症状を呈した1例 (Table 2, 症例14) に本剤を投与した。自覚症状の改善に伴い、白血球数、アルカリフォスファターゼ等の改善がみられ、

効果判定の結果有効とした (Table 3)。

副作用

自覚的、他覚的に副作用を思わせる異常所見は認められなかった (Table 3)。

また、本剤投与前後の末梢血液像、血清トランスアミナーゼ (GOT, GPT)、アルカリフォスファターゼ、BUN、クレアチニン等の測定を行い、本剤投与による検査値への影響について検討した (Table 4)。症例7に GOT, GPT の軽度上昇がみられたが、投与中止後速やかに検

Table 3 Clinical effectiveness and Side effect

Case No.	Clinical effectiveness	Side effect
1. Y. N.	Excellent	None
2. K. T.	Good	None
3. T. K.	Good	None
4. K. M.	Good	None
5. F. M.	Excellent	None
6. T. K.	Excellent	None
7. T. S.	Good	None
8. K. T.	Poor	None
9. H. O.	Poor	None
10. M. M.	Good	None
11. F. M.	Excellent	None
12. Y. T.	Good	None
13. Y. K.	Excellent	None
14. K. M.	Good	None

Table 4 Laboratory findings

Case No.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	B	474	463	281	410	439	375	412	380	338	455	305	270	391	434
	A	473	460	271	410	421	363	379	447	342	478	322	266	365	425
Hb (g/dl)	B	15.0	13.2	8.7	14.1	12.4	10.7	13.6	7.2	10.2	13.9	8.5	8.4	11.6	13.1
	A	14.6	13.0	7.8	13.8	11.6	10.6	12.4	15.1	10.1	14.4	9.1	8.9	11.2	11.9
WBC (/mm ³)	B	11,900	5,600	4,800	10,000	7,100	6,800	6,200	7,200	5,000	8,400	6,100	4,600	9,500	9,000
	A	9,800	5,200	2,800	8,300	5,300	3,900	4,700	12,300	5,000	7,900	7,700	3,200	9,000	8,500
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	B	17.4	34.3	6.2	27.9	28.7	24.7	29.8	31.0	32.3	27.8	30.6	2.8	43.7	36.0
	A	38.7	30.2	5.8	28.4	26.0	37.3	29.3	—	43.6	26.8	31.2	1.4	40.7	34.5
GOT (KU)	B	78	17	41	23	12	13	55	13	52	15	18	60	27	36
	A	29	15	43	22	7	26	82	49	39	12	17	42	30	35
GPT (KU)	B	96	15	53	28	27	12	36	18	46	7	10	94	27	43
	A	55	17	42	26	9	39	90	21	23	7	15	42	21	59
ALP (KAU)	B	7.8	6.4	15.1	8.1	9.8	6.5	13.1	10.2	12.6	9.6	12.7	5.9	4.3	10.4
	A	7.1	6.0	11.7	7.4	9.6	7.8	13.6	11.6	10.3	8.9	9.6	5.8	4.0	8.8
BUN (mg/dl)	B	10	18	75	10	16	13	6	10	12	6	8	15	25	10
	A	10	17	66	16	20	13	9	8	8	7	13	17	22	11
Creatinine (mg/dl)	B	1.1	0.9	4.1	0.9	0.6	1.0	0.8	0.9	0.6	0.9	0.7	0.8	1.2	0.6
	A	1.1	0.8	3.0	0.9	0.8	0.9	0.7	1.0	0.7	0.8	0.6	0.9	1.1	0.5

B : Before treatment, A : After treatment

査値の異常は正常化したことより本剤の影響と考えられた。症例3に軽度の白血球減少がみられたが、この症例は基礎疾患に肝硬変を有し、その結果汎血球減少症を従来より呈していたため本剤の影響とは考えにくい。また、症例8に白血球増多がみられるが、これは病勢の変化のためと考えられた。その他明らかに本剤によると思われる検査値の変動は認められなかった。

考 察

DL-8280は、第一製薬株式会社で研究開発された benzoxazine 核を有する新しい合成抗菌剤である。本剤は幅広い抗菌スペクトラムを有し、Nalidixic acid, gentamicin 耐性のグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を発揮すると言われている。また嫌気性菌に対してもすぐれた抗菌力を持っている³⁾。

本剤は投与後48時間以内に90%以上が尿中に排泄されることより、尿路感染症に対する期待とともに、投与量に相関して高い血中濃度が得られ、組織への移行も良好であるため、胆道感染症はじめ呼吸器感染症、全身感染症に対してもその効果が期待される¹⁾。そこでわれわれは当科で経験した呼吸器、尿路、胆道感染症14例に対する本剤の有効性と安全性について検討した。

呼吸器感染症に対する本剤の効果は、著効3例、有効4例、無効2例であり、有効率は77.8%であった。無効の2例のうち1例は難治性の膿胸症例であり、本剤投与前の種々の化学療法にても無効であった。

尿路感染症4例に対する本剤の効果は、著効2例、有

効2例で、有効率は100%であった。しかし内科領域で経験する尿路感染症は単純性尿路感染症が多く、今回の症例の場合も同様であり、高い有効率を示したと考えられる。細菌学的には *E. coli* が2例、*S. faecalis* が1例、また *K. pneumoniae* が1例にみられ、いずれも尿中細菌数が $10^6/\text{ml}$ 以上であり原因菌とし得た。4株中3株は除菌された。

胆道感染症の1例は有効と判断されたが、症例数が少ないため、この感染症に対する本剤の有用性の判断は後日の検討を待ちたい。

以上、本剤投与全症例の効果判定は、著効5例、有効7例、無効2例で有効率は85.7%であり、本剤の有用性について満足する結果を得た。

本剤によると思われる副作用は自覚的、他覚的に全くなく、また検査所見上、トランスアミナーゼの上昇が1例にみられたほかは、明らかに本剤によると思われる検査値の変動はみられず、本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

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) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. Antimicrob. Agents & Chemother. 22: 548~553, 1982

CLINICAL EVALUATION OF DL-8280

HIDETOSHI OHGUCHI, SOICHIRO UEDA, MASARU NAKAGAWA,

MASAKAZU TAMURA and EIRO TSUBURA

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine

Chemotherapeutic efficacy of DL-8280 was studied in 14 cases. These cases consisted of 9 cases of acute or chronic respiratory tract infection, 4 cases of acute or chronic urinary tract infection and 1 case of bile duct infection.

DL-8280 was given orally to the patients at the dose of 200 to 300 mg per day for 6 to 16 days.

The clinical effectiveness was determined routinely. That was excellent in 5 cases (35.7%), good in 7 cases (50%) and poor in 2 cases (14.3%). The rate of effectiveness of DL-8280 in our studies was 85.7%.

There was no side effect in these cases.