

呼吸器感染症に対する DL-8280 の効果

鶴谷秀人・岸川禮子・横田剛男・長野 準

国立療養所南福岡病院

新しく開発されたオキサジン系の経口抗菌剤である DL-8280 の呼吸器疾患に対する臨床効果と安全性を検討した。すなわち、基礎疾患として慢性呼吸器疾患を有し、肺・気道感染を合併しやすく抗生物質が長期間あるいはくりかえし投与されていた症例 20 例を含む中等症ないし重症の呼吸器感染症 25 例を対象とし、以下の結果を得た。

(1) 投与量は 1 日 300 mg から 600 mg で、投与期間は 13 日から 273 日、総投与量は 4.9 g から 81.9 g である。

(2) 臨床効果は著効 4 例、有効 11 例、やや有効 8 例、無効 2 例で、有効以上は 60%、やや有効以上は 92% である。感染症別の有効率（有効以上）は気管支拡張症 2 例で 100%、肺炎および気管支肺炎 5 例中 4 例で 80%、慢性気管支炎の感染による増悪例は 11 例中 7 例で 63.6%、急性気管支炎 7 例中 2 例で 28.6% である。

(3) 細菌学的効果は、本剤投与前後に検査を行って起炎菌が推定された 15 例のうち、菌の消失 9 例 (60.0%)、減少 1 例、不変 2 例、菌交代 3 例である。菌の消失率は 81.2% である。

(4) 副作用は自覚的には認められず、臨床検査所見で本剤投与後異常値を示したのは BUN 上昇の 3 例であるが、その中で本剤との関係が否定できないのは 1 例のみである。

以上のごとく、DL-8280 は中等症ないし重症の慢性呼吸器疾患の肺・気道感染に対し、経口剤でありながらすぐれた臨床効果と安全性を示し、長期間投与の有用性も示された。

DL-8280 は 1980 年第一製薬(株)により新しく合成されたオキサジン系の経口抗菌剤で、近縁の抗菌剤にはすでに市販されているナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸の他、現在開発中のミロキサシン、シノキサシン、ノフロキサシンなどがある (Fig. 1)。

本剤は *Staphylococcus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides 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、作用は殺菌的である¹⁾。

今回、慢性呼吸器疾患、とくに長期間にわたり数種の抗生物質の投与を必要とした肺・気道感染をくりかえす慢性呼吸器疾患に対して本剤を投与し、その臨床効果および有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は昭和 57 年 3 月から昭和 58 年 2 月までの 1 年間に呼吸器感染症で当院外来を受診したもの、あるいは当院に入院したもので、中等症以上の重症度の慢性呼吸器疾患を有し、肺・気道感染をくりかえして、すでに他の抗生物質を投与して十分な効果が得られなかったものとした。投与方法は本剤の 100 mg 錠を 1 回 2 錠ずつ 1 日

3 回食後、ないし 1 回 1 錠ずつ 1 日 4 回食後および就寝前に投与し、投与期間は原則として 2 週間以上とした。なおそのうちの数例については 2 ヶ月以上の長期間投与を行った。

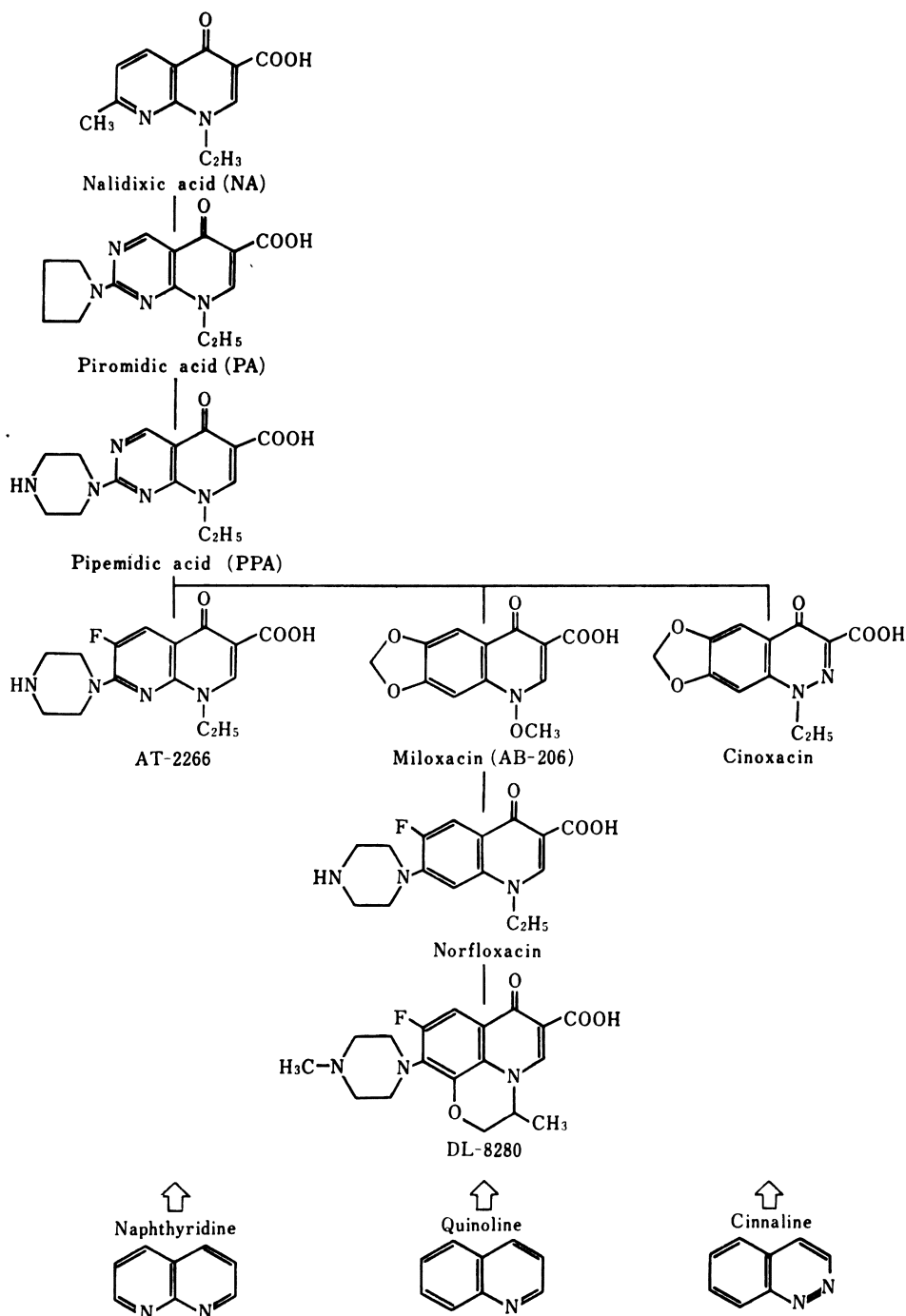
II. 効果判定基準

効果の判定は肺炎および気管支肺炎例については、主として胸部レントゲン写真所見により行ったが、気管支炎その他の例については自覚症状すなわち、痰量、痰の性状、咳の回数の推移と、白血球数、好中球 (%), CRP, ESR などの検査所見の変化とを中心にその他の臨床所見すなわち、発熱、息切れ、胸部ラ音、動脈血ガス所見などを参考とした。臨床効果はこれらをもとに著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。効果の判定は原則として投与 2 週後に行った。

なお喀痰中細菌を分離同定して α -*Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis* の場合は (++) 以上、その他の菌種は (+) 以上を認めた場合、本剤投与後消失、減少、不変、菌交代のいずれかに判定し、投与前 (+) の症例ないし投与前後もに認めなかった症例については不明、検査を行っていない場合は判定不能とした。

安全性については本剤投与期間中の臨床症状に注目

Fig. 1 Series of pyridone-carboxylic acids for antimicrobial agent



し、可能な限り本剤投与前後で臨床諸検査を実施した。長期間投与例についても適宜臨床諸検査を行った。主たる検査項目は血液一般、CRP、ESR、肝機能、BUN、血清クレアチニン、血清電解質、一般検尿（蛋白、糖、沈

渣）などである。

III. 成績

1. 対象の背景

対象症例数は25例で、性別は男19例、女6例、年齢

Table 1 Clinical effect of DL-8280

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying diseases (Severity)*	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effect	
							Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)		Bacterio-logical	Clinical		
1	M.H.	73	M	Acute bronchitis	Severe	Chronic pulmonary emphysema (M), obsolete pulm. tbc.	400	35	14.0	<i>Serratia marcescens</i>	Replaced	Fair	None	
2	T.N.	72	M	Acute bronchitis	Moderate	Chronic pulm. emphysema (M), pulm. carcinoma	300 600	14 28	12.6	Normal flora	Unknown	Good	None	
3	T.S.	52	M	Chronic bronchitis	Moderate	Intractable bronchial asthma (S), D.M., hypertension	600 400	41 35	38.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Eradicated	Good	BUN†	
4	Y.Y.	70	M	Chronic bronchitis	Moderate	Intractable bronchial asthma (S), obsolete pulm. tbc., heart failure	400	55	22.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Eradicated	Fair	None	
5	M.M.	67	F	Chronic bronchitis	Severe	—	300	273	81.9	Normal flora	Unknown	Excellent	None	
6	F.R.	69	F	Chronic bronchitis	Severe	—	300	21	6.3	<i>Enterobacter, Staphylococcus aureus</i>	Replaced	Poor	None	
7	Y.H.	62	M	Broncho-pneumonia, infectious pulm. cysts	Moderate	Chronic pulm. emphysema (M), obsolete pulm. tbc.	600 400	43 84	127	59.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Eradicated	Good	None
8	H.N.	53	M	Chronic diffuse pan-bronchiolitis	Severe	Intractable bronchial asthma (S), D.M., hypertension	400	56	22.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Persisted	Fair	None	
9	T.M.	37	M	Chronic bronchitis	Severe	Intractable bronchial asthma (S), D.M.	600	13	7.8	<i>Acinetobacter calco-acteticus var anitratus</i>	Eradicated	Fair	None	
10	K.M.	62	M	Acute bronchitis	Severe	Intractable bronchial asthma (S), obsolete pulm. tbc.	600	15	9.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Replaced	Good	None	
11	D.O.	57	M	Acute bronchitis	Severe	Pulmonary cysts (S), obsolete pulm. tbc., heart failure	400	35	14.0	<i>a-Streptococcus</i>	Decreased	Fair	None	
12	M.O.	72	M	Bronchiectasis	Severe	Obsolete pulm. tbc. (S)	300	66	19.8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	None	
13	T.I.	68	M	Broncho-pneumonia	Moderate	Active pulm. tbc. (M).	400	42	16.8	Normal flora	Unknown	Good	None	
14	T.K.	48	M	Bronchiectasis	Moderate	—	400	42	16.8	<i>Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae</i>	—	Good	None	
15	J.H.	80	M	Chronic bronchitis	Moderate	Chronic pulm emphysema (M), heart failure	300 400	43 39	82	28.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Eradicated	Excellent	None
16	M.M.	54	F	Acute bronchitis	Moderate	Bronchial asthma (S)	300	41	12.3	Normal flora	Unknown	Fair	None	
17	H.K.	47	F	Chronic bronchitis	Moderate	Intractable bronchial asthma (S), Candidiasis, D.M.	400	28	11.2	Normal flora	Unknown	Good	BUN†	
18	T.S.	52	M	Chronic bronchitis	Moderate	Intractable bronchial asthma (S), D.M., hypertension	600 400	59 11	70	39.8	Gram negative bacillus	Persisted	Excellent	None
19	D.A.	57	M	Chronic bronchitis	Moderate	Intractable bronchial asthma (S)	600	28	16.8	Gram negative bacillus	Eradicated	Good	None	
20	K.Y.	55	F	Acute bronchitis	Moderate	Obsolete pulm. tbc. (M)	600	14	8.4	—	—	Poor	None	
21	K.M.	44	F	Chronic bronchitis	Moderate	Obsolete pulm. tbc. (M)	600	14	8.4	<i>Staphylococcus aureus</i>	Eradicated	Good	None	
22	K.N.	74	M	Acute pneumonia	Moderate	—	600 300	14 43	57	21.0	<i>Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae</i>	—	BUN†	None
23	H.S.	66	M	Broncho-pneumonia	Moderate	Chronic bronchitis (M), obsolete pulm. tbc.	400 300	7 7	14	4.9	<i>Haemophilus influenzae</i>	Eradicated	Good	None
24	S.H.	45	M	Acute pneumonia	Moderate	—	600	14	8.4	Normal flora	Unknown	Fair	None	
25	K.M.	73	M	Acute bronchitis	Moderate	Bronchial asthma. (M)	600 400	14 7	21	11.2	—	—	Fair	None

* (M): Moderate (S): Severe

は37歳から80歳までで平均60.4歳である (Table 1)。Table 1 の症例1から18までは入院, 症例19から25までの7例は外来患者である。

投与対象とした呼吸器感染症は急性肺炎2例, 気管支肺炎3例, 気管支拡張症の感染2例, 急性気管支炎7例, 慢性気管支炎の感染による急性増悪10例, びまん性汎細気管支炎の感染期1例である。感染症としての重症は8例, 中等症は17例である。呼吸器の合併症は急性肺炎2例, 気管支拡張症1例, 慢性気管支炎2例をのぞき, 他の20例は慢性呼吸器疾患を基礎疾患として合併しており, 長年にわたりその治療管理を受けている症例である。その内訳は気管支喘息10例, 慢性肺気腫4例, 陳旧性肺結核3例, 活動性肺結核, 肺のう胞症, 慢性気管支炎各1例ずつで, 重症11例, 中等症9例である (Table 1)。なお本剤投与直前までに他の抗生物質が投与されていた例は13例である。

本剤の投与量は臨床効果判定の時点で見ると, 600 mg/日11例, 400 mg/日7例, 300 mg/日7例であるが, 1日投与量を経過中に変更した例は8例である。投与期間は13日から273日におよび, 2週間前後投与した例は6例, 1ヵ月以内5例, 2ヵ月以内8例, 3ヵ月以上6例である。なお総投与量は4.9 g から81.9 g におよんだ。

2. 効果

1) 細菌学的効果

本剤投与前の喀痰より分離された細菌のうち起炎菌が推定されたものは, 検査を行った23例中17例で, 投与後喀痰検査を行って細菌学的効果が判定できたのはそのうちの15例である。菌の消失9例 (60.0%), 減少1例, 不変2例, 菌交代3例であった。菌の消失率は菌交代例の消失菌を含めると16株中13菌 81.2% であった。不変例の細菌は *Pseudomonas aeruginosa* と Gram negative bacillus がそれぞれ1例ずつあるが, 消失例の細菌は *Pseudomonas aeruginosa* と *Klebsiella pneumoniae* がそれぞれ3例と2例で, *Staphylococcus aureus* が1例, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, Gram negative bacillus が各1例ずつである。

2) 臨床効果

Table 1 に示すごとく, 著効4例, 有効11例, やや有効8例, 無効2例で, 有効以上は60%, やや有効以上は92% である。感染症別に有効率 (有効以上) をみると, 気管支拡張症は2例で100%, 肺炎および気管支肺炎は5例中4例で80.0%, 慢性気管支炎の感染による増悪例は11例中7例で63.6%, 急性気管支炎7例中2例で28.6% である。感染症の重症度別で見ると有効以上は中等症17例中12例で70.6%, 重症8例中3例で37.5% である。

一方, 基礎疾患別に有効率をみると, 慢性肺気腫および慢性気管支炎5例のうち, 4例が有効以上で80%, 肺結核および肺のう胞症5例のうち3例で60% が有効以上を示し, 気管支喘息例では10例のうち5例で50% である。同様に基礎疾患の重症度別に有効率をみると, 中等症9例のうち6例が有効以上で66.7% であり, 重症例の11例中6例が有効以上で54.5% である。

3) 副作用および一般臨床検査

副作用は25例全例に認めていない。

臨床検査所見で本剤投与後に異常値を示したものは症例3, 症例17, 症例22のBUN値の上昇のみである (Table 2)。症例3は本剤投与前にも異常値を示したことがあり, 本剤投与終了後一旦正常値に復しているが, 2ヵ月後に再び異常値を示しており, 本剤と関係はないと思われる。症例17も同様に本剤投与1年前から時おり異常値を示しており, 投与中止1ヵ月後には正常化しており, 本剤とは無関係である。症例22は外来患者で以後入院していないためその後の経過は不明で本剤との関係は否定できない。

また1ヵ月以上本剤を投与した症例は, 検査所見が追跡できた10例について Table 3 にその成績を示す。症例3のBUNが異常値を示しているのをのぞいて特に異常を認めていない。

IV. 考 案

DL-8280は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し, とくにグラム陽性菌に対して強い抗菌力を持っている。また経口投与により高い血中濃度が得られて, 各種組織への移行も良好で, 血中半減期は4~6時間である。24時間以内に約80% 以上が変化しないまま尿中に排泄され, 連続投与でも蓄積性は認められないとされている¹⁾。

本剤の効力は *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium perfringens* などに対して既存のピペミド酸やナリジクス酸よりすぐれており, 現在開発中のノルフロキサシンと同等である²⁾。また *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis* などに対してはこれらの薬剤よりすぐれた効力をもつと報告されている²⁾。

現在, 呼吸器感染症に対して合成ペニシリンやセファロsporin系の薬剤が第一選択であり, 推定された起炎菌に感受性を有する抗生物質が判明すればそれが投与される。中等症ないし重症の感染症の場合, 十分な効果を得るためこれらの薬剤が静注 (点滴静注) により投与されるのが普通である。重篤な慢性呼吸器疾患を有していて肺・気道感染をくりかえす症例では, 場合によっては

Table 2 Laboratory findings (1)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	ESR (mm/hr)	CRP
1	Before After	383 409	8.9 9.1	32 33	13,800 15,600	1 1	0 0	74 69	22 26	3 4	25 25	21 24	9 10	6.6 7.2	0.4 0.3	14 11	0.92 0.85	139 139	4.4 4.2	98 95	21 22	(+) (+)
2	Before After	416 469	12.9 15.0	44 46	6,800 8,800	1 3	0 0	73 72	19 22	7 3	16 20	20 15	10 6	2.6 6.4	0.8 0.9	15 15	1.13 1.00	141 140	5.4 5.2	108 103	16 17	(+) (-)
3	Before After	395 386	10.5 10.4	35 33	14,700 15,300	0 1	0 0	83 81	7 10	7 7	27 31	15 14	9 6	12.4 12.9	0.6 0.4	18 33	1.20 1.42	125 132	3.7 5.0	84 97	62 64	(+) (+)
4	Before After	377 395	11.5 12.1	39 40	9,700 8,400	5 5	0 2	83 64	10 22	2 7	33 27	15 13	7 6	5.1 4.7	0.4 0.4	9 9	1.01 1.13	143 136	3.2 4.4	99 100	52 17	(+) (+)
5	Before After	414 462	11.1 12.2	39 41	7,500 5,800	1 7	2 0	63 27	30 54	4 12	30 16	16 14	3 7	3.2 4.2	0.5 0.4	12 11	0.58 0.70	139 141	4.4 4.6	99 99	57 17	(+) (-)
6	Before After	429 367	13.0 11.4	42 41	5,700 6,800	5 3	0 0	44 57	40 34	11 6	20 21	38 42	13 13	9.2 7.6	0.7 0.8	18 21	0.82 —	138 —	3.7 —	94 —	27 50	(-) (-)
7	Before After	419 414	12.6 12.5	43 42	13,300 17,000	1 1	0 1	69 77	18 17	2 4	37 32	12 14	2 3	7.2 6.3	0.5 0.5	16 18	1.05 1.18	139 139	4.6 5.0	100 104	60 32	(-) (-)
8	Before After	442 453	11.7 12.0	40 40	13,100 20,200	2 2	0 0	71 82	18 9	9 7	34 38	9 8	8 13	6.0 5.4	0.4 0.4	25 25	1.04 1.00	134 136	2.9 2.8	95 98	71 18	(+) (+)
9	Before After	441 452	11.3 11.5	38 40	9,900 13,400	2 0	0 0	78 89	14 8	6 3	25 29	13 8	10 8	25.9 15.3	0.6 0.4	21 20	0.95 0.86	140 140	3.9 3.2	102 97	25 12	(+) (+)
10	Before After	526 480	15.1 13.4	49 44	10,000 11,500	1 4	0 0	84 68	11 23	4 5	25 23	13 11	9 9	5.1 5.7	0.4 0.3	11 11	0.73 0.64	135 141	3.9 2.9	97 102	6 3	(-) (-)
11	Before After	508 384	16.0 12.2	51 37	6,800 5,000	1 3	0 0	77 71	12 21	10 5	28 19	155 29	199 24	10.3 6.8	0.9 0.7	44 20	1.12 1.08	142 140	4.7 4.6	104 100	6 7	(+) (+)
12	Before After	431 470	11.3 12.1	38 42	4,700 7,400	4 6	1 2	62 69	28 16	5 7	18 26	16 12	13 4	9.4 8.6	0.2 0.4	15 13	0.82 0.74	138 136	4.2 5.5	101 93	32 9	(-) (-)
13	Before After	327 346	11.3 11.9	37 39	5,900 4,000	1 1	0 2	72 58	22 24	5 15	31 17	9 16	3 9	4.2 7.3	0.7 0.6	14 15	1.07 —	140 —	4.4 —	107 —	88 34	(+) (-)

Table 2 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^9/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	Al-Pase (KA.U.)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	ESR (mm/hr)	CRP
14	Before	461	13.3	43	9,000	1	0	61	31	7	41	9	3	2.8	0.3	11	1.04	144	4.6	109	6	(±)
	After	505	13.8	45	5,900	1	0	44	49	6	28	13	7	3.1	0.8	13	1.11	142	5.2	107		(-)
15	Before	331	10.8	32	6,000	1	0	87	9	3	22	26	26	8.2	0.9	32	1.16	138	3.8	103	95	(+++)
	After	385	12.5	41	8,700	0	0	75	18	7	12	36	29	6.8	0.5	29	1.28	138	5.7	105	10	(-)
16	Before	417	13.7	41	5,700	6	0	54	29	11	22	18	12	6.4	0.2	12	0.74	145	4.7	104	15	(±)
	After	447	14.2	46	9,500	0	0	66	27	7	20	12	11	6.8	0.4	18	0.95	144	4.8	107	22	(-)
17	Before	371	7.7	39	6,900	0	0	78	18	4	16	9	2	6.1	0.5	16	0.84	133	4.6	94	46	(#)
	After	395	8.4	32	8,100	0	1	85	10	4	25	35	34	9.5	0.4	29	0.94	132	5.0	90	32	(#)
18	Before	415	10.9	38	17,500	0	0	82	11	7	30	15	16	7.5	0.3	32	1.14	131	5.6	94	65	(+)
	After	457	11.2	39	17,000	0	0	83	8	9	29	13	11	8.4	0.3	32	1.16	130	6.1	95	60	(±)
19	Before	370	12.5	41	5,400	1	0	57	33	9	21	21	16	4.2	0.2	8	0.98	142	3.4	110	10	(-)
	After	374	12.7	41	6,400	2	0	72	22	4	25	23	22	4.2	0.3	9	1.07	140	3.6	108	18	(-)
20	Before	426	12.3	41	6,500	3	1	47	45	4	12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	23	(-)
	After	414	12.0	40	5,800	4	0	56	34	6	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	23	(-)
21	Before	450	13.0	34	6,800	2	0	52	38	8	20	20	12	3.8	0.5	13	0.88	—	—	—	26	(-)
	After	453	12.9	42	6,000	1	0	70	26	4	20	21	9	3.4	0.5	12	0.84	—	—	—	42	(-)
22	Before	429	13.3	46	9,600	3	0	58	32	7	16	25	17	2.8	0.5	20	—	—	—	—	5	(#)
	After	428	12.8	45	8,200	4	0	69	20	7	25	18	9	4.4	0.5	36	—	—	—	—	20	(±)
23	Before	423	13.0	43	9,700	3	0	73	13	11	27	21	14	6.9	0.6	24	—	—	—	—	59	(+)
	After	447	13.4	46	5,800	6	0	68	21	5	31	29	13	5.7	0.4	19	1.08	142	4.6	98	25	(-)
24	Before	514	15.6	49	8,800	0	0	53	41	6	31	16	6	6.1	0.4	15	1.03	139	3.8	103	5	(-)
	After	487	15.0	48	8,100	2	0	41	53	4	22	19	10	5.9	0.5	15	1.01	143	4.0	104	5	(-)
25	Before	464	14.7	45	6,500	13	1	36	46	4	25	27	15	8.7	0.6	11	0.92	—	—	—	21	(#)
	After	416	12.5	41	7,600	9	1	59	25	6	29	19	11	8.5	0.4	8	0.74	—	—	—	43	(±)

Table 3 Laboratory findings (2)

Case No.	Before or during treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mon. (%)	Plate. ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	ESR (mm/hr)	CRP
1	Before	383	8.9	32	13,800	1	0	74	22	3	25	21	9	6.6	0.4	14	0.92	139	4.4	98	21	(±)
	36th	390	8.5	30	15,000	0	0	72	17	11	26	23	11	6.6	0.3	13	0.91	138	4.1	96	28	(+)
3	Before	395	10.5	35	14,700	0	0	83	7	10	27	15	9	12.4	0.6	18	1.20	125	3.7	84	62	(+)
	25th	420	10.5	35	14,000	2	0	78	15	3	31	8	4	10.6	0.5	28	1.26	128	3.8	92	42	(±)
	42nd	401	10.3	34	16,100	1	0	73	21	5	26	12	9	9.2	0.3	30	1.12	130	4.3	95	18	(-)
	76th	432	10.9	36	21,100	1	0	80	14	5	32	8	7	6.0	0.2	25	1.22	126	5.0	91	92	(+)
4	Before	377	11.5	39	9,700	5	0	83	10	2	33	15	7	5.1	0.4	9	1.01	143	3.2	99	52	(#)
	54th	407	12.0	39	9,000	7	2	57	28	6	27	15	10	4.3	0.5	13	0.98	135	4.4	99	17	(±)
5	Before	414	11.1	39	7,500	1	2	63	30	4	30	16	3	3.2	0.5	12	0.58	139	4.4	99	57	(±)
	35th	390	10.8	39	4,600	4	1	41	49	5	18	15	2	3.2	0.6	13	0.54	141	4.5	97	27	(-)
	51st	412	11.5	41	6,400	1	1	53	39	6	20	—	—	—	—	12	0.63	143	4.6	101	28	(-)
	118th	420	12.6	41	5,700	2	1	58	32	7	22	—	—	—	—	15	0.61	137	4.7	97	—	(-)
	195th	433	11.8	40	5,400	3	0	47	43	7	24	14	5	3.3	0.3	14	0.57	136	4.2	99	—	(-)
	259th	433	13.0	42	6,800	3	0	61	31	5	25	17	6	4.4	0.3	15	0.50	140	4.6	101	25	(-)
7	Before	419	12.6	43	13,300	1	0	69	18	2	37	12	2	7.2	0.5	16	1.05	139	4.6	100	60	(-)
	33rd	407	12.3	42	14,200	0	0	91	5	4	25	9	4	6.5	0.3	16	1.24	141	4.3	106	26	(-)
	44th	415	12.5	43	14,500	0	0	75	21	4	32	10	2	5.6	0.3	15	1.12	138	4.3	105	27	(-)
	71st	466	13.4	46	14,900	1	0	69	22	8	28	11	1	6.4	0.4	15	1.14	140	5.3	105	—	(-)
8	128th	503	14.9	48	14,700	0	0	87	7	6	39	10	3	5.9	0.3	13	1.07	140	4.2	104	14	(-)
	Before	442	11.7	40	13,100	2	0	71	18	9	34	9	8	6.0	0.4	25	1.04	134	2.9	95	71	(±)
11	28th	453	12.2	39	20,700	2	0	76	15	7	38	10	8	6.3	0.3	27	1.13	138	3.0	99	28	(+)
	50th	505	13.3	44	16,000	3	1	49	40	7	42	10	11	6.4	0.3	28	1.08	138	3.8	99	34	(#)
13	Before	508	16.0	51	6,800	1	0	77	12	10	28	155	199	10.3	0.9	44	1.12	142	4.7	104	6	(#)
	35th	409	13.0	41	5,200	3	0	80	14	3	18	19	21	3.6	0.6	26	1.03	141	4.7	103	10	(±)
16	Before	327	11.3	37	5,900	1	0	72	22	5	31	9	3	4.2	0.7	14	1.07	140	4.4	107	88	(#)
	32nd	367	12.6	41	4,900	3	2	65	22	8	18	16	9	7.1	0.7	6	—	—	—	—	26	(-)
18	Before	417	13.7	41	5,700	6	0	54	29	11	22	18	12	6.4	0.2	12	0.74	145	4.7	104	15	(±)
	42nd	382	11.8	40	4,500	1	0	38	53	8	19	11	12	6.5	0.5	14	0.72	145	4.5	108	17	(-)
18	Before	415	10.9	38	17,500	0	0	82	11	7	30	15	16	7.5	0.3	32	1.14	131	5.6	94	65	(+)
	57th	498	12.4	42	17,600	1	0	87	6	6	27	11	11	8.3	0.3	38	1.26	133	3.1	77	12	(-)

経口剤の投与を必要とすることがある。現在、抗生物質や抗菌剤の経口剤はその種類が少なく、消化器症状を伴うことがあって十分な効果をあげ得ないことが多い。

本剤の抗菌力や抗菌範囲、血中濃度や組織への移行は十分満足できるものと思われる。中等症ないし重症の呼吸器感染症に対する本剤の効果は、やや有効以上が25例中23例認めて92%であり、有効以上は15例で60%である。重症度で分けると有効以上は感染症の中等症では70.6%、基礎疾患の中等症では66.7%であり、重症例に比して（それぞれ37.5%と54.5%）よりよい効果が得られている。急性肺炎、気管支肺炎、気管支拡張症などで有効率が高いのはこれらの感染症に他の重篤な慢性呼吸器疾患の合併がないからであろう。気管支炎例は有効以上が慢性気管支炎の感染による増悪で63.6%であり、急性気管支炎で28.6%と、とくに後者で有効率が低い。これは気管支炎例で慢性肺気腫や難治性気管支喘息など高度の閉塞性障害を有する合併症を認めるため、本来これらの症例に対しては抗生物質の静注による投与を行うのが普通で止むを得ない結果である。

本剤による副作用は今回の症例では認められていない。検査所見の異常はBUNの上昇が3例にみられ、そのうち本剤との関係が否定できないのは1例のみである。本剤の安全性は、十分満足できるものである。この安全性が高いことから、効果がみられた14例について本剤の1ヵ月以上の長期間投与を行った。そのなかで100日間以上投与した例は症例7の127日と症例5の273日の2例である。これら長期間の投与例は効果が持続したためであるが、ともに以前に抗生物質の投与を中止して感染の増悪をみた例あるいは感染をくりかえしてきた例である。症例7は基礎疾患に中等症の慢性肺気腫と陳旧性肺結核があり、気管支肺炎を合併して呼吸不全となり、各種抗生物質の静注により気管支肺炎は寛解傾向となったが、肺のう胞の感染を起こして再び悪化した。セファレキシン、ゲンタマイシン等の投与にても改善が不十分なため本剤を長期間投与して軽快した例である。症例5は気道感染を契機に呼吸不全状態におちいっ

て体動不能となり改善がみられず、予後が悲観的であったが、本剤投与後症状の改善をみて、しかも退院が可能となりO₂-enricherによる家庭酸素療法を併用しながら月1回の外来受診を行っている。

喀痰中の起炎菌の消失率も81.2%で良好である。*Pseudomonas aeruginosa*が3例と*Klebsiella pneumoniae*が2例、消失しており、*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae*、*Acinetobacter*などの消失、そして菌交代例では*Serratia marcescens*、*Enterobacter*、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*などの消失を見ている。

無効と判定した2例のうち症例20は咳を頻発する急性気管支炎で本剤投与2週間後全く咳の改善がみられなかったが、その後気管支拡張剤の投与で咳は消失した。症例6は咳、息切れ、痰量などの症状に全く変化がみられず、合併している関節リウマチに対する抗炎症剤投与後5~6日で薬疹が生じ、そのため本剤も中止した。この例でも症状の改善はみられていないが、起炎菌と推定された*Staphylococcus aureus*は消失している。

本剤の有効率は重症例に対してはあまりよくないが、やや有効を入れると中等症に比して劣らず、ともに90%前後である。すでに述べたごとく対象症例のほとんどが閉塞性障害が強く、肺・気道感染を来しやすい症例であったことを考えると、やや有効の判定には重要な意味がある。本剤が経口剤であることを合わせ考えると、十分満足すべき効果が得られている。さらに安全性が高いため長期投与が可能で、肺・気道感染のくりかえしを防ぐことができ、症例5および症例7にその典型をみるごとく長期の入院管理例の社会復帰が可能となる。

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) 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

THE EFFECT OF DL-8280 ON INFECTIOUS RESPIRATORY DISEASE

HIDETO TSURUTANI, REIKO KISHIKAWA, TAKEO YOKOTA and HITOSHI NAGANO

National Minami Fukuoka Chest Hospital

The clinical effects and usefulness of a new oral antimicrobial agent, DL-8280, on respiratory infections were studied. The 25 subjects with moderate and severe respiratory infections including 20 subjects who already had complicated chronic respiratory diseases were administered daily dose of 300, 400 and 600 mg of DL-8280 for 13 to 273 days. The total dose were from 4.9 g to 81.9 g.

The clinical effects were excellent in 4, good in 11, fair in 8 and poor in 2 subjects. The clinical effects in each infectious disease were excellent or good in 2 out of 2 bronchiectasis (100%), 4 out of 5 acute pneumonia and bronchopneumonia (80%), 7 out of 11 chronic bronchitis (63.6%) and 2 out of 7 subjects of acute bronchitis (28.6%). The efficacy rate was 60% (including fair, 92%).

Pathogenic bacteria estimated from the sputum were 4 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 3 of *Klebsiella pneumoniae*, 2 of *Staphylococcus aureus*, 2 of gram negative bacillus and each 1 of *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* and α -*Streptococcus*. Thirteen out of these 16 strains were eradicated (81.2%).

No side effects were observed. Slight elevation of BUN occurred in 3 patients and one of them was not denied the influence of DL-8280.

From the above results, we concluded that DL-8280 were effective and useful antimicrobial agent for treatment of moderate or severe respiratory infectious diseases despite of an oral agent.