

外科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討

岩井重富・鷹取陸美・高松和郎・山本悦永・木田勝信・手島洋一
高井一光・佐藤好信・佐藤 毅・富岡一幸・国松正彦・塩野博己
堀川 明・古畑 久・村和嘉子・福島信子・坂部 孝
日本大学医学部第三外科学教室

新しい経口用合成化学療法剤 DL-8280 について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力：外科臨床分離保存の *Staphylococcus coagulase* 陽性菌および *coagulase* 陰性菌に対し、強い抗菌力を示し、原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100 倍希釈液接種では 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの株を阻止している。これは同時に MIC 測定を行った isoxazolyl 系 penicillin にはやや劣るが、ABPC, AMPC と比較して非常に優れた抗菌力であった。*S. faecalis* に対しては、*Staphylococcus* に比較して、抗菌力はかなり劣るが、100 倍希釈で、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの株を阻止した。*E. coli* には原液で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100 倍希釈で 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの株を阻止しており、検索した薬剤中最も優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* に対しても原液で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100 倍希釈で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの株を阻止した。*E. cloacae* では、NFLX とほぼ同等の抗菌力を示し、MIC は原液で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100 倍希釈で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P. aeruginosa* に対しては原液で MIC 値の peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。*B. fragilis* では原液での MIC の peak 値は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力を示した。

2. 血清中および胆汁中移行：ラットを用いた実験で、胆汁中濃度は、5 mg/kg の経口投与で、30 分後に 31.4 $\mu\text{g/ml}$ (3 匹平均) の peak 値に達し、以後漸減し、4 時間後でも 17.0 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。胆汁外瘻造設患者 2 症例に 200 mg 経口投与を行い体液移行を検討した。血清中濃度は 1 時間後平均 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に 1.2 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間後では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は 2 時間後で 4.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後で 4.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後でも 3.3 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度であった。

3. 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症 7 例、開腹術後の腹壁膿瘍および感染瘻孔 7 例、乳腺炎 5 例、肛門周囲膿瘍 3 例、胆道感染 2 例、腹腔内感染 2 例、上気道炎 2 例およびその他 2 例の計 30 例に使用した。有効症例 24 例、無効症例 6 例で有効率は 80% であった。なお、7 症例に嫌気性菌が検出されたが、全例に有効であった。DL-8280 によると思われる副作用は軽度の消化器症状 (下痢) を 1 症例に認めるのみであった。

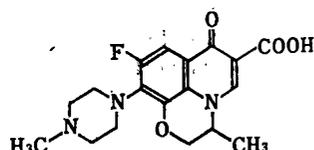
DL-8280 は第一製薬株式会社で開発された新しい合成経口化学療法剤である。本剤の特徴はグラム陽性球菌 および グラム陰性桿菌、また 嫌気性菌に対しても、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。経口投与によって高い血中濃度が得られ、各種組織移行も良好とされている^{1,2}。体内では代謝されず 48 時間以内に尿中より排泄される。本剤の高い安全性も確認されている。Fig. 1 に本剤の構造式を示す。

I. 方 法

1. 抗菌力

外科病巣分離の *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 23 株、*coagulase* 陰性菌 26 株、*S. faecalis* 27 株、*E. coli* 27 株、*K. pneumoniae* 27 株、*E. cloacae* 26 株、*P. aeruginosa* 26 株、また、嫌気性グラム陰性桿菌 *B. fragilis* 27 株に

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



ついて、DL-8280 の抗菌力を日本化学療法学会標準法^{3,4}に従って、その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、同時に、経口化学療法剤 Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC), Oxacillin (MIPIC), Cloxacillin (MCIPC), Dicloxacillin (MDIPC), Flucloxacillin (MFIPC), Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL),

Minocycline (MINO), Clindamycin (CLDM) および Norfloxacin (NFLX) についても測定し、比較検討した。接種菌量は原液および100倍希釈液とした。

2. 血清中および胆汁中移行

ウイスター系ラット (350~450 g) 3匹について、DL-8280を5 mg/kg 経口投与し、胆汁中への移行を測定した。ラット総胆管にチューブを挿入し、薬剤経口投与後、15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間後と経時的に胆汁を採取し測定に供した。また、臨床症例2例にDL-8280を経口投与し、血清中および胆汁中への移行を経時的に測定した。第一例は47歳男性(体重45.5 kg)で総胆管、肝内胆管、胆のう結石にて胆のう摘出術、総胆管切開、T-tube ドレナージ施行後で肝機能も正常となった症例である。第二例は71歳男性(体重51 kg)で胆のう、総胆管、肝内結石で、胆のう摘出術、総胆管切開、T-tube ドレナージを施行後肝機能も正常となった症例である。なお、薬剤の測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行った。血清には Monitrol I, 胆汁には pH 8.0 phosphate buffer solution (PBS) を用いた。

3. 臨床的検討

外科的感染症30例にDL-8280を使用し、その有用性、安全性について検討した。外科的感染症の内訳は、皮膚軟部組織感染症7例、開腹術後の腹壁膿瘍および感染瘻孔7例、乳腺炎5例、肛門周囲膿瘍3例、胆道感染2例、腹腔内感染2例、上気道炎2例およびその他2例である。臨床効果判定については、薬剤投与開始後、5日以内に主要症状の消失または改善したもの、また、重症感染症例で他剤使用によっても改善しがたく、本剤に変更後、切開などの外科的処置を加えることなく5日以後に改善したものを有効とし、それ以外のは無効とした。臨床効果の判定とともに、副作用の有無についても自覚症状の出現の観察を行うとともに、薬剤投与前後の末梢血液像、肝腎機能、尿所見などの検索を可能なかぎり実施した。

II. 成績

1. 病巣分離菌の感受性分布

1) *Staphylococcus coagulase* (+)

Staphylococcus coagulase 陽性菌 (20~23株) に対し、ABPC, AMPC, isoxazolyl 系 penicillin 剤などと、その感受性分布を比較した。DL-8280に対する感受性分布は、原液接種では0.8~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。100倍希釈液接種では0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの菌株の増殖が阻止された。MDIPC をはじめとする isoxazolyl 系 penicillin 剤と比較すると、1~2段階抗菌力は劣る。

しかし、ABPC, AMPC にみられる高度の耐性株は認められなかった。接種菌量の影響は1段階程度で、他剤と比較して、NFLX と同様に弱い変化を示した (Table 1, Table 2)。

2) *Staphylococcus coagulase* (-)

Staphylococcus coagulase 陰性菌 (15~26株) に対し、*coagulase* 陽性菌と同様の薬剤につき比較検討した。DL-8280に対する感受性分布は、原液接種では0.8~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100倍希釈液接種では0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ で、*coagulase* 陽性菌とほぼ同等の感受性分布を示し、ABPC, AMPC, CEX, CCL より強い感受性を示した。また、isoxazolyl 系 penicillin 剤に対し弱い感受性を示す菌株でも、DL-8280に対し強い感受性を示すものが相当数認められる (Table 3, Table 4)。

3) *Streptococcus faecalis*

S. faecalis (26~27株) に対し、*Staphylococcus* と同様の薬剤につき比較検討した。DL-8280に対する感受性分布は、原液接種では3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100倍希釈液接種では1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値はそれぞれ12.5 $\mu\text{g/ml}$ および3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。ABPC, AMPC と比較して感受性は劣るが、isoxazolyl 系 penicillin 剤である MDIPC や cephalosporin 系の CEX, CCL に比較して、数段階強い感受性を示している。NFLX とはほぼ同等の抗菌力である。接種菌量の影響は、1~2段階の変化として認められた (Table 5, Table 6)。

4) *Escherichia coli*

E. coli (25~27株) の感受性分布を他剤と比較検討した。DL-8280に対する感受性分布は、原液接種では ≤ 0.05 ~0.4 $\mu\text{g/ml}$ にあって、100倍希釈液接種では26株中25株が ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。原液接種ではNFLX より1段階抗菌力は劣るが、100倍希釈液接種ではほぼ1段階抗菌力が強い。NFLX と同様、検索した他剤と比較して、きわめて優れた抗菌力を示している (Table 7, Table 8)。

5) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae (26~27株) では、原液接種で0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。100倍希釈液接種では、 ≤ 0.05 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは、NFLX に比してはやや劣るが、その他の薬剤に比較して、非常に強い抗菌力を示している。接種菌量の影響はかなり大きい (Table 9, Table 10)。

6) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae (25~26株) は、ABPC, CEX および CCL に対して、ほとんどの株が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示している。DL-8280 では、原液接種では0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylococcus coagulase (-) 26 strains ($\times 100$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280			6	20									
NFLX			1	4	15	6							
ABPC	3		1	8	3	5		1	3	2			
AMPC	3		4	6	3	5		1	4				
MPIPC	2	3	8	3	2	4	2	1					1
MCIPC		1	9	4	4	6			1				1
MDIPC		6	5	5	6	2	1						1
MFIPC	1	6	7	3	5		2	1					1
CEX					2	6	7	3	5	2	1		
CCL			1	8	3	6	4	3	1				
MINO	6	9	9	1	1								

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. faecalis 27 strains ($\times 1$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280							7	8	9	2	1		
NFLX						2	2	13	8	1	1		
ABPC					10	13	1	1		1	1		
AMPC				12	11	1	1		2				
MDIPC										7	13	3	4
CEX										4		6	17
CCL							1	3			8	12	3
CLDM						1	4			4	2	1	14

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. faecalis 26~27 strains ($\times 100$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280						5	20	1	1				
NFLX						5	15	5	1				
ABPC					10	12	2		2				
AMPC				2	21	1			1	1			
MDIPC									5	11	7	1	2
CEX										4		5	17
CCL								4		1	17	2	2
CLDM					1	4	2	3	4				12
MINO		4				2			12	8			

に分布し、peak 値は $0.4 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では $0.1 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で強い感受性を示した (Table 11, Table 12)。

7) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa (25~26 株) では、原液接種の場合 1.56

$\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。100 倍希釈液接種の場合では、 $0.4 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、NFLX に比較してやや劣るものの、MINO に比較して優れた抗菌力を示している (Table 13, Table 14)。

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 25~27 strains ($\times 1$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280	5	9	10	1									
NFLX	4	19	2										
ABPC							3	5	6		1		10
CEX								2	4	19	2		
CCL							2		3	5	12	3	2
MINO					7	6	1	2	3	3	3		

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 26 strains ($\times 100$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280	25		1										
NFLX	4	18	4										
ABPC						1	4	11				1	9
CEX							1	16	8	1			
CCL				1	1	6	12	4	2				
MINO					8	3	6	1	5	1	2		

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 26~27 strains ($\times 1$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280			7	6	3	10							
NFLX		3	8	10	4	2							
ABPC												2	25
CEX								10	3	8	1	3	2
CCL					4	9	2		1	5	2		4
MINO						3	10	3	3	4	1	2	1

Table 10 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 26~27 strains ($\times 100$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280	1	3	19	1	1	1							
NFLX	2	12	9	2	1			1					
ABPC								1		2	5	7	12
CEX							2	19	3	2			1
CCL				1	9	7	6			1	2		1
MINO						7	11	1	3	4			1

8) *Bacteroides fragilis*

B. fragilis (24~27 株)は、原液接種で、DL-8280 に対し 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak 値は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。ABPC、AMPC に比して相当強い抗菌力を示

している。100 倍希釈液接種では、DL-8280 に対し 0.8~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ とかなりの感受性を示し、ABPC での peak 値 (12.5 $\mu\text{g/ml}$)、AMPC での peak 値 (12.5 $\mu\text{g/ml}$) と比較しても

Table 11 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. cloacae 26 strains ($\times 1$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280		1	5	8	6	5	1						
NFLX		1	2	8	8	6	1						
ABPC											1		25
CEX								1	1				24
CCL						1					1		24
MINO						1		11	8	2	2		2

Table 12 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. cloacae 25~26 strains ($\times 100$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280		4	12	5	4								
NFLX	2	7	4	7	2	3		1					
ABPC							1				2		23
CEX								2				1	23
CCL						1	1						24
MINO						1	11	9	1	1	1	2	

Table 13 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 25~26 strains ($\times 1$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280						2	4	14	5				
NFLX				1	2	12	9	2					
ABPC													26
MINO									1		8	7	10

Table 14 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 26 strains ($\times 100$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280				1		7	9	7	2				
NFLX				2	7	12	5						
ABPC													26
MINO						1				9	8	5	3

Table 15 Sensitivity distribution of clinical isolates
B. fragilis 24~27 strains ($\times 1$ dilution)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
DL-8280							3	9	4	8	1		
ABPC					1		1	2	4	7	4		5
AMPC							2	1	1	16	2		5
MINO	3	6	1	1	1	8	4						

Table 16 Sensitivity distribution of clinical isolates
B. fragilis 24~27 strains (×100 dilution)

Drugs	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280					1	6	17		1				
ABPC			1	1	1	4	6	7				2	2
AMPC						2		2	13	5		1	4
MINO	13				3	6	2						

Table 17 Rat bile levels of DL-8280

5mg/kg p.o.

Rat	Bile levels (μg/ml)						
	Before	15min	30min	60min	120min	180min	240min
A	—	36.9	23.5	19.2	15.7	15.5	13.8
B	—	31.9	41.8	39.8	26.8	25.2	19.9
C	—	23.0	28.9	29.9	24.1	23.0	17.2
Mean	—	30.6	31.4	29.6	22.2	21.2	17.0

Table 18 Human serum levels of DL-8280

200mg p.o.

Case	Serum levels (μg/ml)						
	Before	1/4hr	1/2hr	1hr	2hr	4hr	6hr
H.W.	—	0.14	1.37	2.29	1.70	1.37	1.04
N.U.	—	—	0.19	0.44	0.75	0.56	0.49
Mean	—	0.07	0.78	1.37	1.23	0.97	0.77

Table 19 Human bile levels of DL-8280

200mg p.o.

Case	Bile levels (μg/ml)						
	Before	1/4hr	1/2hr	1hr	2hr	4hr	6hr
H.W.	—	—	0.42	1.95	4.40	2.85	2.15
N. U.	—	—	—	0.82	3.90	6.80	4.45
Mean	—	—	0.21	1.39	4.15	4.83	3.30

2段階程度感受性が高い (Table 15, Table 16)。

2. 血清中および胆汁中移行

1) ラット胆汁中移行

ウイスター系ラット3匹1群に DL-8280 を 5mg/kg 経口投与し、経時的にその胆汁中移行を検討したが、3匹の平均値で見ると、30分後に 31.4μg/ml で peak 値に達し、以後漸減し、2時間後に 22.2 μg/ml、4時間後でも 17.0 μg/ml と、かなりの高濃度を維持している (Table 17)。

2) ヒト血清中および胆汁中移行

前記の2症例に DL-8280 を 200mg 経口投与し、体液内移行の検討を行った。血清中濃度の平均値は、1時間後に 1.37 μg/ml で、2時間後に 1.23 μg/ml、4時間後に 0.97 μg/ml、6時間後に 0.77 μg/ml と漸減している (Table 18)。同症例の胆汁中への移行は、血清中より遅い移行を示し、4時間後に peak 値に達している。しかし、その濃は血清中濃度に比して非常に高く、1時間後で2例平均 1.39 μg/ml、2時間後で 4.15 μg/ml、4時間後で 4.83 μg/ml、6時間後でも 3.30 μg/ml であっ

Table 20 Clinical response of DL-8280

No.	Name	Age	Sex	Disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (mg)	Organism	Adjuvant therapy	Efficacy	Side effect
1	M.F.	16	F	Subcutaneous abscess	100 × 2	3	600	<i>S. faecalis</i>	Incision	Good	(-)
2	T.O.	51	M	Purulent atheroma	100 × 2	7	1,400	<i>Staphylococcus</i> coagulase (-)	Incision	Good	(-)
3	A.N.	33	M	Periproctal abscess	100 × 2	10	2,000	<i>E. coli</i> Anaerobic GNR <i>Staphylococcus</i> coagulase (-)	Incision	Good	(-)
4	Y.S.	51	M	Purulent atheroma	400 × 2	2	2,400	<i>P. aeruginosa</i>	Incision	Good	(-)
5	Y.T.	34	F	Lymphadenitis (neck)	200 × 2	2	2,400	Anaerobic GPC		Good	(-)
6	Y.S.	18	F	Mastitis	100 × 2	12	2,400	Not tested		Good	(-)
7	S.S.	38	F	Acute purulent mastitis	100 × 2	28	5,600	Anaerobic GPC	Incision	Good	(-)
8	C.N.	30	F	Umbilicis	100 × 2	4	800	Anaerobic GNR		Good	(-)
9	Y.N.	54	M	Infected fistula (post appendectomy)	100 × 2	5	1,000	<i>Staphylococcus</i> coagulase (+)	Incision	Good	(-)
10	C.K.	71	F	Infected fistula (abdominal wall)	100 × 2	7	1,400	Not tested		Good	(-)
11	H.W.	47	F	Acute cholangitis	100 × 2	9	2,700	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylooxidans</i> <i>Staphylococcus</i> coagulase (-)		Good	(-)
12	M.M.	41	F	Abscess of the pseudopancreatic cyst (post drainage op.)	100 × 3	11	3,300	<i>S. faecalis</i>		Poor	(-)
13	K.K.	39	M	Pharyngitis tonsillitis	100 × 3	10	3,000	<i>K. oxyloca</i> <i>P. aeruginosa</i> Anaerobic GPC Anaerobic GPR Anaerobic GNR		Good	(-)
14	A.N.	27	M	Pharyngitis (renal insufficiency)	200 × 2	5	2,000	<i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i> coagulase (-)		Good	(-)
15	S.T.	57	M	Abdominal abscess	200 × 2	4	1,600	<i>Micrococcus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> Not tested		Poor	(-)
					100 × 3	7	2,100	<i>K. pneumoniae</i>		Good	(-)

Table 20 (Continued)

No.	Name	Age	Sex	Disease	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (mg)	Organism	Adjuvant therapy	Efficacy	Side effect
16	H.Y.	65	F	Cholangitis (post cholecystectomy)	100 × 3	7	2,100	<i>Acinetobacter</i>		Good	(-)
17	T.H.	48	F	Perinephritis (susp.)	100 × 2	5	1,000	<i>E. coli</i>		Good	(-)
18	S.H.	77	M	Subcutaneous abscess	100 × 3	5	1,500	No growth	Incision	Good	(-)
19	S.H.	19	F	Abdominal abscess (post abdominal abscess)	100 × 2	10	2,000	<i>E. coli</i>	Puncture	Good	(-)
20	S.M.	38	F	Periproctal abscess	100 × 2	7	1,400	<i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i> <i>S. faecalis</i>	Incision	Good	(-)
21	S.T.	35	M	Purulent atheroma	100 × 2	14	2,800	<i>E. coli</i>			
22	Y.F.	48	F	Mastitis	100 × 2	14	2,800	<i>B. fragilis</i> <i>S. epidermidis</i>	Incision	Poor	(-)
23	E.K.	66	F	Infection of the abdominal cavity	100 × 2	11	2,200	Not tested <i>Staphylococcus</i>		Good	(-)
24	I.H.	54	F	(post total gastrectomy) Infected pancreas fistula	100 × 2	15	3,000	<i>E. coli</i>			
25	M.S.	71	M	Abdominal wall abscess	100 × 2	7	1,400	<i>P. maltophilia</i> <i>E. acrogenes</i> <i>γ-Streptococcus</i>		Poor	(-)
26	Y.T.	18	F	Abdominal wall abscess	100 × 3	10	3,000	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> Anaerobic GPR Anaerobic GNC <i>S. epidermidis</i> <i>Bacteroides</i> Anaerobic GPC		Good	(-)
27	Y.S.	19	F	Mastitis	100 × 2	14	2,800	Not tested		Poor	(-)
28	M.F.	38	M	Periproctitis	100 × 2	14	2,800	Not tested		Good	(-)
29	K.S.	24	F	Mastitis	100 × 3	11	3,300	Not tested		Poor	(-)
30	K.S.	29	F	Subcutaneous abscess	100 × 3	7	2,100	Not tested	Removal of foreign body	Good	(-)

Table 21 Laboratory findings before and after the therapy with DL-8280

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		s-GOT (u)		s-GPT (u)		BUN (mg/ml)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
6	512	492	13.8	13.4	4,900	6,500	14	13	7	6	14.6	15.1
10	290	306	7.8	8.3	9,200	6,500	31	11	51	11	27.6	
11	423	502	12.7	14.7	11,900	7,900	34	42	27	40	8.3	
12	516	386	13.5	10.3	11,300	5,000	16	14	21	9	6.6	7.8
14	276	269	8.4	8.3	3,000	4,500	19	15	1	7	88.1	168
15	405	385	13.2	13.0	5,000	5,700	27	15	32	10		
16	428	377	12.8	11.5	12,600	6,200	73	48	94	60		
17	376	355	11.9	11.2	5,900	3,800	464	214	261	111		
23	471	582	12.3	12.1	8,600	5,000	36	44	46	59	11.9	10.7
24	390	365	12.2	11.9	10,100	4,000	71	25	52	21	7.4	10.3
25	378	396	11.4	12.2	6,100	6,300	18	14	16	11	13.5	13.5

B: Before the therapy, A: After the therapy

た (Table 19)。

3. 臨床使用成績

外科的感染症 30 例に DL-8280 を使用し、その有用性、安全性について検討した (Table 20)。

外科的感染症の内訳は、皮膚軟部組織感染症 7 例、開腹術後の腹壁膿瘍および感染瘻孔 7 例、乳腺炎 5 例、肛門周囲膿瘍 3 例、胆道感染 2 例、腹腔内感染 2 例、上気道炎 2 例およびその他 2 例であった。年齢は 16 歳から 77 歳までで平均 41.9 歳、男性 11 例、女性 19 例であった。1 回投与量は 100~200 mg、投与回数は 2~3 回で、1 日投与量は 200~800 mg であった。投与日数は 3~28 日間で、総投与量は 600~5,600 mg であった。

30 例中、有効症例 24 例、無効症例 6 例で有効率は 80% であった。菌を検出し得た症例は 20 例で、このうち単独菌検出例が 7 例、他の 13 例が 2 種以上の複数菌を検出している。菌検出症例中、嫌気性菌を検出したものが 7 例あったが、いずれの症例も同一検体より複数菌を検出している。しかし、7 例全例に有効であった。

副作用については、30 例中 1 例にのみ、投与開始後 11 日目に軽度の下痢症状の訴えがあり、投与を中止した。下痢症状は薬剤投与中止により軽快したことより、この薬剤と関係あるものと思われる。その他、めまい、ふらつきなどの神経症状など自覚的副作用につき注意をはらって観察したが認められなかった。

臨床検査所見については、11 例について、末梢血液像、肝腎機能、尿所見などについて検索できた。2 例に s-GOT、s-GPT の高値を示すものがあったが、い

れも薬剤投与前より高値を示し、投与中に下降傾向を示しており、薬剤投与とは直接関係はないものと思われる。また BUN の非常に高い症例 (Case No. 14) は慢性腎不全のため腎移植目的で入院中のもので、血液透析を行っている。DL-8280 の使用とは直接因果関係はないものと思われる (Table 21)。

III. 考 案

DL-8280 はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示すとされる合成経口化学療法剤である^{1,2)}。外科臨床分離菌を用いて、その抗菌力を検討した。また、同時に、penicillin 系の ABPC, AMPC, isoxazolyl 系 penicillin 剤, cephalosporin 系の CEX, CCL⁵⁾, その他 MINO, CLDM NFLX⁶⁾ の各種経口化学療法剤の抗菌力も測定し比較検討を行った。グラム陽性球菌のうち *Staphylococcus coagulase* 陽性菌および *coagulase* 陰性菌に対し、かなり強い抗菌力を示し、原液接種で 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、100 倍希釈液接種では 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でほとんどの株を阻止している。これは isoxazolyl 系 penicillin 剤にはやや劣るが、ABPC, AMPC と比較して非常に優れた抗菌力である。*S. faecalis* に対しては、*Staphylococcus* に比較して抗菌力はかなり劣るが、100 倍希釈で、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でほとんどの株を阻止している。一方、グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli* には原液で 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、100 倍希釈で 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でほとんどの株を阻止しており、検索した薬剤中最も優れた抗菌力を示した。NFLX も経口化学療法剤としては優れた抗菌力を有す

るが、これと比較しても1段階強い抗菌力である。その他の薬剤と比較すると数段階以上の優れた抗菌力である。*K. pneumoniae* に対しては、*E. coli* に対する抗菌力よりいくぶん劣る抗菌力ではあるが、原液で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100倍希釈で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下でほとんどの株を阻止している。NFLX と比較すると *E. coli* とは逆に1～2段階抗菌力は劣る。*E. cloacae* では、NFLX とほぼ同等の抗菌力を示し、MIC は原液で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下、100倍希釈で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。これは ABPC, CEX, CCL などの薬剤には、ほとんどの株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であることを考慮すると、非常に重要な所見といえよう。*P. aeruginosa* に対してもかなりの抗菌力を示し、NFLX と比較して1～2段階抗菌力は劣るものの、MIC の peak 値は、100倍希釈で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、経口化学療法剤としては、非常に優れた抗菌力といえる。投与量の増量によって、胆道感染症、あるいは他臓器感染症の治療に重要な役割をはたし得る可能性があるといえる。以上のごとく DL-8280 は好気性菌に対して優れた抗菌力を有するとともに、嫌気性菌に対しても抗菌力ありとされており、我々も外科臨床分離保存の *B. fragilis* についてその抗菌力を検討した。その結果、原液での MIC の peak 値は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、100倍希釈では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。このような、当薬剤の血中濃度をやや越える MIC の所見は、临床上、どのように反映されるか、非常に興味のあるところであったが、我々の臨床結果では、嫌気性菌検出症例7例全てに有効であった。今後、多くの嫌気性菌感染症の治験を加え検討したい。以上、DL-8280 は臨床分離菌の主要菌種のほとんどに強い抗菌力を示している。しかし、一部の菌種に対しては、血中濃度あるいはその他の体液内、臓器内濃度とほぼ同値の MIC 値を示すものがあり、*S. faecalis*、*P. aeruginosa*、*B. fragilis* などはこの範疇に入るものと思われる。今後、副作用の少ないとされるこの薬剤の増量投与あるいは、経静脈的投与法の検討が強くのぞまれる。

つぎに、体内移行について検討したが、ラット胆汁中

移行はヒトの胆汁と比較して非常に高くなる傾向があるように思われた。肝機能の正常な胆道外瘻造設患者での DL-8280 200 mg 経口投与時の血清中移行は、1時間値で平均 1.37 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後で 1.23 $\mu\text{g/ml}$ とかなりの濃度に達し、6時間後では 0.77 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。一方、胆汁への移行はかなり遅く、2時間後から4時間後に peak 値が認められた。しかし、その濃度は血清中濃度に比較して3～4倍の高濃度であって、胆道系感染症に対して非常に有用な所見である。

外科的感染症30例に対する治験で80%の有効率を示し、また、複数菌を検出した症例13例のうち1例のみに無効、その他いずれの症例に対しても有効であったことは特筆に値する。皮膚軟部組織感染症のみでなく、腹腔内感染症など、かなりの重症感染症に対して投与を行っても、他の注射剤に遜色のない有効性を発揮した。これは、この薬剤の *in vitro* での優れた抗菌性を十分に反映しているといえる。副作用についても予想以上に少なく、めまい、ふらつきなどの神経症状の出現も少なく、今後、当薬剤の投与経路および投与量の増量などの検討により、その有用性を一層高くできる可能性があるものと考えられる。

文 献

- 1) DL-8280 概要, 第一製薬株式会社, 1981
- 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
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 4) 嫌気性菌 MIC 測定法委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 5) 中山一誠, 岩井重富, 村田郁夫, 坂部 孝, 石山俊次: 新規ロセファロスリン系抗生物質 Cefaclor の抗菌力, Pharmacokinetics, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 27 (S-7): 461~473, 1979
- 6) 岩井重富, 鷹取睦美, 高井一光, 佐藤 毅, 国松正彦, 伊藤裕美子, 坂部 孝: 外科領域における AM-715 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 639~648, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE FIELD OF SURGERY

SHIGETOMI IWAI, MUTSUMI TAKATORI, KAZURO TAKAMATSU, ETSUEI YAMAMOTO,
KATSUNOBU KIDA, YOOICHI TESHIMA, KAZUMITSU TAKAI, YOSHINOBU SATO,
TAKESHI SATO, KAZUYUKI TOMIOKA, MASAHIKO KUNIMATSU,
HIROMI SHIONO, AKIRA HORIKAWA, HISASHI FURUHATA,
WAKAKO MURA, NOBUKO FUKUSHIMA and TAKASHI SAKABE
The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Fundamental and clinical studies were conducted on DL-8280 and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity to clinical isolates

Antibacterial activity of DL-8280 was studied by plate dilution method in comparison with that of other oral antimicrobial agents (ampicillin, amoxicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, cephalixin, cefaclor, minocycline, clindamycin, norfloxacin). DL-8280 showed antibacterial activity to clinical isolates of coagulase positive staphylococci, coagulase negative staphylococci, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *B. fragilis*. Its MIC to staphylococci was lower than those of ABPC, AMPC, CEX and CCL but higher than that of MDIPC by one dilution. Its MIC to *S. faecalis* was similar to that of NFLX and lower than those of MDIPC, CEX, CCL and CLDM. To clinically isolated *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae*, DL-8280 showed the best antibacterial activity among all antimicrobial agents tested. The peak of distribution of sensitivity of *P. aeruginosa* to DL-8280 was 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (inoculum size : not diluted) and was 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (inoculum size : 100 dilution). The distribution of sensitivity of *B. fragilis* to DL-8280 was 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ (inoculum size : not diluted) and was 0.8~12.5 $\mu\text{g/ml}$ (inoculum size : 100 dilution).

2. Serum and bile concentrations

Bile concentrations of DL-8280 after an oral administration of 5 mg/kg dose of the drug to 3 Wistar rats were determined. Bile concentrations reached the peak (mean 31.4 $\mu\text{g/ml}$) 30 minutes after administration.

Serum and bile concentrations of DL-8280 after an oral administration of 200 mg dose of the drug to 2 patients with external biliary fistula were determined. The serum concentrations reached the peak (mean 1.37 $\mu\text{g/ml}$) one hour after administration and bile concentrations reached the peak (mean 4.83 $\mu\text{g/ml}$) 4 hours after administration.

3. Clinical results

DL-8280 was administered to 30 patients with various surgical infections. Clinical response was satisfactory in 24 cases (80%) and failure in 6 cases.

As to adverse reactia, diarrhea was developed in one case after 11 days therapy.