

外科領域における benzoxazine 系新合成経口抗菌剤 DL-8280 の抗菌力、
血清中・胆汁中移行および臨床応用について

中山一誠・川村弘志・川口 広・石山俊次

日本大学医学部第三外科教室

秋枝洋三

秋枝病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

岡田敏英

岡田病院外科

糸川冠治

瀬谷中央病院外科

Benzoxazine 系新合成経口抗菌剤 DL-8280 について基礎的、臨床的検討を行った。抗菌スペクトルは NFLX とほぼ同等であり、NA, PA, PPA より優れた抗菌力を示した。

病巣分離菌に対しては、*S. aureus*, *S. epidermidis* では NFLX より優れ、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* では NFLX と同等、*P. mirabilis*, *P. aeruginosa* では NFLX より劣った。

血清中および胆汁中移行に関して、7例の胆のう剔除後 T-tube 挿入患者の成績では、200 mg 経口投与群において血清中濃度の推移は、投与後2時間で平均 2.49 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 5.84 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、胆汁中濃度は、投与2時間後で平均 2.02 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 2.69 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で 0.93 $\mu\text{g/ml}$ の成績で、血清中濃度と胆汁中濃度とは相関を示し、本剤は胆汁中移行の良好な薬剤である。

臨床成績については、外科研究機関6施設の外科感染症131症例について検討した結果、著効29例、有効87例、やや有効11例、無効4例であり、有効率は88.5%であった。外科処置の有無による臨床効果は、外科的処置を受けなかった52例の成績ではその有効率は86.5%であり、外科的処置を受けた79例の成績では有効率89.9%であった。一方、分離菌別臨床効果では、131症例中103症例に菌を検出し、その有効率は90.3%であった。分離菌別細菌学的効果については、103症例より121菌株を分離し、その消失率は91.7%であった。臨床分離株の感受性については、85菌株のMICを測定し、*Nocardia*を除く全ての菌株は6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

副作用に関しては、131症例中4例(3.1%)に副作用が認められたが、何れの症例も投与を中止するまでにはいたらなかった。

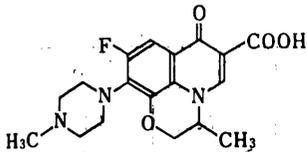
DL-8280 は第一製薬研究陣によって開発された benzoxazine 核を有する新合成経口抗菌剤である^{1,2)}(Fig. 1)。

DL-8280 は *Staphylococcus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. 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ルと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である³⁾。とくにグ

ラム陽性菌に対しては、既存の類縁薬剤より抗菌力の優れている点特徴である。

本剤をヒトに経口投与した場合⁴⁾、従来の類縁薬剤に比較して、投与量に比例したより高い血中濃度が得られ、また各臓器への移行も良好である。血中半減期は4~6時間で、尿中には約80%以上が24時間以内に未変化体のまま排泄される。また連続投与でも蓄積性は認められていない。本剤は帯黄白色ないし

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



M.W.: $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ (361.37)

(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid

淡黄色の結晶，または結晶性の粉末で，においはなく味は苦い。飽和水溶液の pH は 7.16 であり，溶解性に関しては，水酢酸に溶けやすく，クロロホルムにやや溶けにくく，水，メタノール，エタノール，アセトンに溶けにくく，酢酸エチル，ベンゼンには極めて溶けにくい。

製剤（フィルムコート錠）の安定性についても，現在までの試験結果から室温保存で 12 ヶ月は安定である。

本剤について，臨床応用に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行った。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する DL-8280 の抗菌力を検討した。方法は Mueller-Hinton broth (Difco) 2 ml に 1 白金耳の菌を接種し，37°C，24 時間培養した菌液を用い，寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により，感性ディスク用培地 (ニッスイ) pH 7.4 ± 0.1 を使用し，ミクロプランターにより菌接種を行い，37°C，18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC)³⁾ を求めた。

2. 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法を用い，主として，外科病巣からの分離菌，*S. aureus*，*S. epidermidis*，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*E. cloacae*，*S. marcescens*，*P. mirabilis*，*P. aeruginosa* について MIC を求めた。Inoculum size は全ての菌種について， 10^6 cells/ml にて行った。

3. DL-8280 の血清中，胆汁中濃度

1) 標準曲線

DL-8280 の standard curve は *E. coli* Kp 株あるいは *B. subtilis* ATCC 6051 株を検定菌とするペーパーディスク法にて作製した²⁾。

測定培地は，普通寒天培地 (栄研) を使用した。標準溶液には，血清中濃度にコンセーラ (日水)，胆汁中濃度に 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。

2) 血清中濃度，胆汁中濃度

血清中濃度，胆汁中濃度の測定は標準曲線法に従った。材料は 7 例の胆のう副出後 T-tube を挿入した症例

に，1 例に 100 mg 経口投与，他の 6 例に 200 mg 経口投与し，血清中濃度，胆汁中濃度を測定した。

4. 臨床検討

昭和 57 年 3 月より昭和 58 年 3 月までに，当科および関連 5 機関を受診した外科感染症 131 症例に，DL-8280 を投与し臨床検討を行った。対象疾患は瘰癧，嚢および膿腫症，化膿性毛のう炎，癰，膿瘍，蜂巣炎，感染性粉瘤，リンパ腺炎およびリンパ管炎，創感染，毛巣のう感染，感染性瘻孔，感染性痔瘻，感染性鶏眼，化膿性胆管炎，膀胱炎，気管支肺炎および不明熱などの症例であり，主として浅在性および深在性の皮膚軟部組織感染症であった。DL-8280 使用症例の効果判定は，それぞれの機関の判定基準に従った。

5. 臨床分離株の同定と MIC の測定

臨床材料は全て嫌気ポーターに採取し，第一製薬中央研究所長田恭明博士に送付し，分離菌の同定と MIC 測定を行った。同定に関しては BERGEY のマニュアル第八版により施行し，MIC の判定は日本化学療法学会標準法³⁾に従った。

II. 成績

1. 抗菌スペクトル (Table 1)

S. faecalis と *P. aeruginosa* を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し，幅広い抗菌スペクトルを示した。

2. 病巣分離菌の感受性分布

1) *Staphylococcus aureus* (Table 2, Fig. 2)

外科病巣分離株 *S. aureus* 27 株に対し，nalidixic acid (NA)，piromidic acid (PA)，pipemidic acid (PPA) および norfloxacin (NFLX) とともに DL-8280 の感受性分布を比較検討した。DL-8280 の MIC は，0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。他剤との比較では，最も優れた成績を示した。

2) *Staphylococcus epidermidis* (Table 3, Fig. 3)

S. epidermidis 27 株に対し，上述の薬剤とともに比較検討した。

DL-8280 の MIC は，0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し，0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し，27 株中 25 株 (92.6%) が分布した。他剤との比較では，NFLX より 1 管程度優れた，最も良い成績を示した。

3) *Escherichia coli* (Table 4, Fig. 4)

E. coli 27 株に対し，前述の薬剤とともに比較検討した。DL-8280 の MIC は， ≤ 0.05 ~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し， ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し，27 株中 22 株 (81.5%) が分布した。他剤との比較では，NFLX と同等であり，その他より優れた成績を示した。

Table 1 Antimicrobial spectrum of DL-8280

Bacteria	(10 ⁶ cells/ml)		
	MIC (μg/ml)		
	DL-8280	NA	PPA
1. <i>S. aureus</i> JC-1	0.2	6.25	25
2. <i>S. aureus</i> 209-P	0.4	>100	12.5
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.4	50	12.5
4. <i>S. aureus</i> SMITH	0.8	>100	100
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	0.4	>100	25
6. <i>S. aureus</i> ATCC6538	0.4	>100	25
7. <i>Streptococcus</i> COOK	6.25	>100	>100
8. <i>S. faecalis</i> ATCC8043	6.25	>100	>100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	—	—	—
10. <i>M. luteus</i> ATCC9341	3.13	>100	100
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI602	≤0.05	3.13	1.56
12. <i>B. pumilus</i> IFO3813	0.1	6.25	12.5
13. <i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.1	1.56	3.13
14. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC9654	0.4	12.5	25
15. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC11778	0.4	12.5	25
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	0.2	>100	25
17. <i>E. coli</i> K-12	0.1	3.13	1.56
18. <i>E. coli</i> B	≤0.05	0.4	0.4
19. <i>E. coli</i> BMW	≤0.05	0.8	0.8
20. <i>E. coli</i> C-14	0.1	1.56	0.8
21. <i>E. coli</i> NIHJ	≤0.05	0.8	0.8
22. <i>E. coli</i> JC-2	0.1	3.13	1.56
23. <i>S. sonnei</i> 1	≤0.05	1.56	0.8
24. <i>E. aerogenes</i> IAM1102	≤0.05	0.4	0.8
25. <i>P. morgani</i> No. 1001	≤0.05	0.8	0.8
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC21100	0.05	1.56	3.13
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	0.8	100	6.25

4) *Klebsiella pneumoniae* (Table 5, Fig. 5)

K. pneumoniae 27 株に対し、前述の薬剤とともに比較検討した。DL-8280 の MIC は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 14 株 (51.9%) が分布した。他剤との比較では、NFLX と同等であり、その他より優れた成績を示した。

5) *Enterobacter cloacae* (Table 6, Fig. 6)

E. cloacae 27 株に対し、前述の薬剤とともに比較検討した。DL-8280 の MIC は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 16 株 (59.3%) が分布した。他剤との比較では、NFLX より 1 管程度優れ、その他よりも良い成績を示した。

6) *Serratia marcescens* (Table 7, Fig. 7)

S. marcescens 27 株に対し、前述の薬剤とともに比

較検討した。DL-8280 の MIC は、 $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 14 株 (51.9%) が分布した。他剤との比較では、NFLX と同等、その他より優れた成績を示した。

7) *Proteus mirabilis* (Table 8, Fig. 8)

P. mirabilis 27 株に対し、前述の薬剤とともに比較検討した。DL-8280 の MIC は、 $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.8 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 15 株 (55.6%) が分布した。他剤との比較では、NFLX より 1 管程度劣り、その他より優れた成績を示した。

8) *Pseudomonas aeruginosa* (Table 9, Fig. 9)

P. aeruginosa 27 株に対し、前述の薬剤とともに比較検討した。DL-8280 の MIC は $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した。他剤との比較では、NFLX より 1 管程度劣り、

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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			10	17									
NA									5	1	1	1	19
PA						7	12	8					
PPA								2	10	12	3		
NFLX			1	6	16	4							

Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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			13	12		2							
NA									5	7	13		2
PA						7	12	6		2			
PPA							1	6	17	1	2		
NFLX		1	3	18	3	2							

Table 4 Susceptibility of *E. coli* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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	22	2		2	1								
NA					3	15	5	1					3
PA							2	13	2	7			3
PPA				1	19	4		1	2				
NFLX	20	3	2	2									

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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	14	6	1	2	1							
NA						3	11	9	1			3	
PA								3	6	8	3	2	5
PPA					3	9	11	1	3				
NFLX	4	9	9	2	1	2							

Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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	10	6	1	6	2							
NA						7	6	6					8
PA								2	7	4	4		10
PPA					1	12	4			1	3	6	
NFLX	2	12	2	1		3	6	1					

Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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	2	10	4	2	1	4	2					
NA					3	9	6	1				1	7
PA								4	13	2			8
PPA					2	15	1	1		2	4	2	
NFLX	3	7	8		1		3	5					

Table 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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	9	15			1					
NA								5	18	2		2	
PA											3	3	21
PPA							10	12	4	1			
NFLX			8	17	1				1				

Table 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to DL-8280(27 strains, 10⁶ cells/ml)

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	7	6	6						
NA											1	1	25
PA													27
PPA							1	11	5	9	1		
NFLX			8	5	4	9	1						

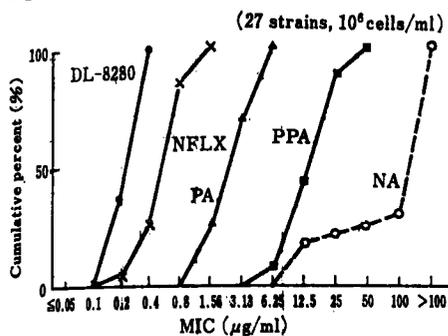
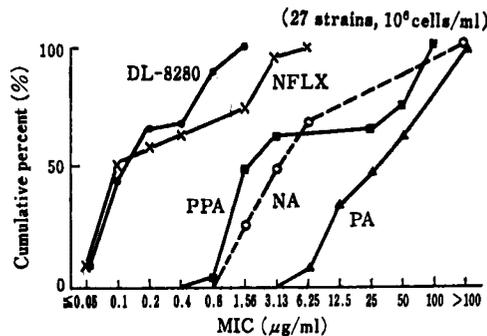
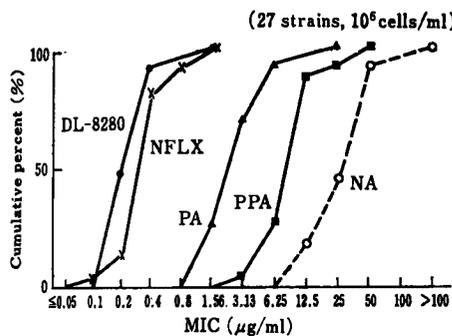
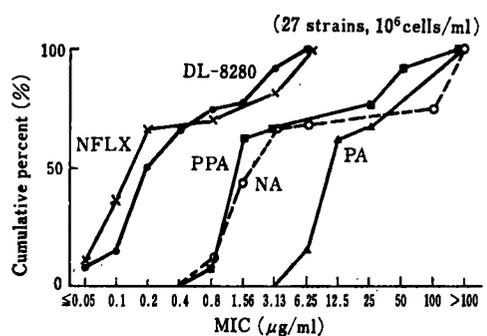
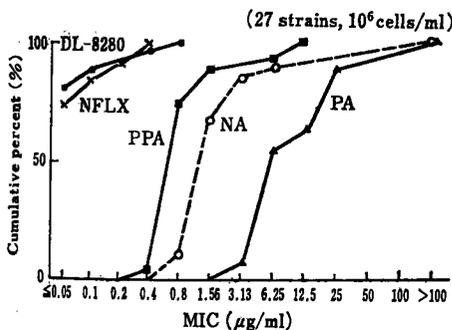
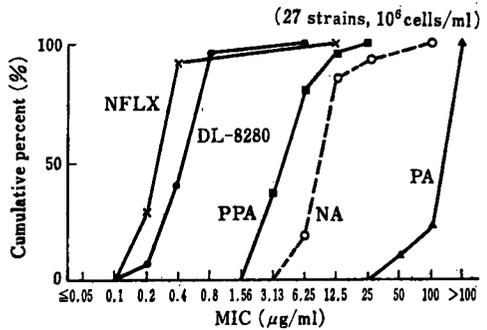
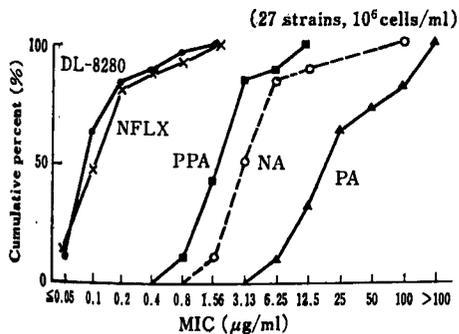
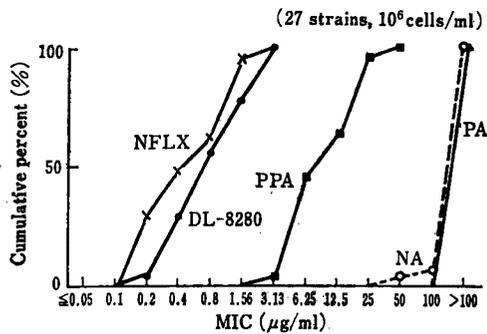
Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to DL-8280Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae* to DL-8280Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to DL-8280Fig. 7 Susceptibility of *S. marcescens* to DL-8280Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to DL-8280Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to DL-8280Fig. 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to DL-8280Fig. 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* to DL-8280

Table 10 Serum and bile concentration of DL-8280

Case No.	Dose (mg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		2 hr		3 hr		3.5hr		4 hr		4.5hr	
		Bile	Serum	Bile	Serum	Bile	Serum	Bile	Serum	Bile	Serum
1	200	2.24	4.63	3.52	N.D.						
2	200	0.56	0.79								
3	200	3.27	2.05							1.11	N.D.
4	200			4.95	1.85						
5	200			2.20	0.87			0.93	N.D.		
6	200			<0.10	14.80						
7	100					1.40	2.60				
Mean		2.02	2.49	2.69	5.84						

N.D.: Not done

その他より優れた成績を示した。

3. 血清中および胆汁中濃度 (Table 10)

血清中および胆汁中濃度について、7例の胆石症手術後 T-tube 挿入患者に本剤を経口投与し、その推移を検討した。

100 mg 経口投与症例は1例のみであり、投与後3時間30分の成績のみであるが、血清中濃度は2.60 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、胆汁中濃度は1.40 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

200 mg 経口投与症例は6例であり、投与後2時間では、血清中濃度は最高4.63 $\mu\text{g/ml}$ 、最低0.79 $\mu\text{g/ml}$ であり、平均2.49 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は最高3.27 $\mu\text{g/ml}$ 、最低0.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、平均2.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。3時間後では、血清中濃度は最高14.80 $\mu\text{g/ml}$ 、最低0.87 $\mu\text{g/ml}$ であり、平均5.84 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は最高4.95 $\mu\text{g/ml}$ 、最低0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、平均2.69 $\mu\text{g/ml}$ であった。4時間後では、測定症例は1例のみであり血清中濃度は測定できなかったが、胆汁中濃度は0.93 $\mu\text{g/ml}$ であった。同様に投与後4時間30分の症例は1例のみであり、血清中濃度は測定できなかったが、胆汁中濃度は1.11 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

4. 臨床成績

外科感染症131症例に本剤を使用した (Table 11)。疾患別内訳は瘰癧17例、癌および癌腫症12例、化膿性毛のう炎1例、癰2例、膿瘍21例、蜂巣炎10例、感染性粉瘤29例、リンパ腺炎およびリンパ管炎6例、創感染20例、毛葉のう感染2例、感染性瘻孔1例、感染性痔瘻1例、感染性鶏眼1例、化膿性胆管炎2例、膀胱炎4例、気管支肺炎1例および不明熱1例の計131症例で

ある。

使用方法はすべて経口で、1回投与量は、100 mgが73例、200 mgが58例である。

年齢は13歳より82歳までで平均40.4歳である。

性別は男性88例、女性43例で男女比は2.04:1である。

年齢別分布は30代が最も多く36例 (27.5%)、ついで40代26例 (19.8%)、20代25例 (19.1%)、50代18例 (13.7%)、60代11例 (8.4%)、70代8例 (6.1%)、20代以下7例 (5.3%)の順である (Table 12)。

使用日数は3日より最長60日で、平均使用日数は7.5日である。

投与総量は最低0.9 gより最高18 gで、平均総投与量は2.8 gである。

1) 疾患別臨床効果

外科感染症131例中、著効29例、有効87例、やや有効11例、無効4例で、有効以上の症例は131例中116例で、その有効率は88.5%であった (Table 13)。

比較的症例数の多い疾患では、感染性粉瘤29例中26例が有効以上で有効率89.7%、膿瘍21例中18例が有効以上で有効率85.7%、創感染20例中16例が有効以上で有効率80%、瘰癧17例中16例が有効以上で有効率94.1%、癌および癌腫症12例中11例が有効以上で有効率91.7%、蜂巣炎10例中全症例有効以上であった。

2) 外科的処置の有無による臨床効果

外科的処置を全く受けなかった症例は131例中52例 (39.7%)であり、その臨床効果は52例中45例が有効以上で有効率86.5%であった。

一方、切開、穿刺、ドレナージなどの外科的処置を受

Table 11 Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Adjuvant therapy	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)			
1	T.Y.	43	M	Felon	200×3	5	3.0			Incision	Good	—
2	K.T.	52	F	Felon	100×3	5	1.5				Excellent	—
3	T.T.	34	F	Felon	200×1 200×2	1 3	1.4	<i>S. aureus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>B. cereus</i>	0.4 0.2 0.2	Incision	Good	—
4	A.H.	16	M	Felon	200×2	5	2.0	<i>P. aeruginosa</i>	1.56		Excellent	—
5	M.Y.	44	F	Felon	100×4	7	2.8	<i>S. aureus</i>	0.2	Incision	Good	—
6	T.S.	13	F	Felon	100×3	7	2.1			Incision	Good	—
7	S.H.	32	F	Felon	100×3	7	2.1			Incision	Good	—
8	K.T.	35	F	Felon	100×3	7	2.1	<i>S. pyogenes</i>	1.56	Incision	Good	—
9	S.A.	55	F	Felon	100×3	7	2.1				Excellent	Vomiting Epigastralgia
10	H.R.	44	M	Felon	200×3	5	3.0	<i>S. faecalis</i>	1.56	Incision	Fair	—
11	N.T.	32	M	Felon	200×3	4	2.4	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	—
12	S.K.	50	F	Felon	200×3	4	2.4	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	—
13	S.H.	23	M	Felon	200×3	4	2.4	<i>S. aureus</i>	0.8		Excellent	—
14	S.N.	47	F	Felon	200×3	5	3.0	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	Incision	Good	—
15	S.K.	35	F	Felon	100×3	5	1.5	<i>K. oxytoca</i>	0.05	Incision	Good	—
16	S.T.	42	F	Felon	100×3	6	1.8	<i>E. cloacae</i>	0.05	Incision	Good	—
17	I.N.	37	M	Felon	100×3	6	1.8	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	—
18	I.T.	32	M	Furuncle	200×3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i>	0.4		Good	—
19	K.A.	46	M	Furuncle	200×2	4	1.6	<i>S. epidermidis</i>	0.4		Good	—
20	W.D.	16	M	Furuncle	200×1 200×2	1 8	3.4	<i>S. aureus</i>	0.4		Excellent	—
21	K.Y.	22	M	Furuncle	200×2	4	1.6				Excellent	—

Table 11 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Adjuvant therapy	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)			
22	A.S.	51	F	Furuncle	100×4	8	3.2	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	
23	Y.T.	41	M	Furunculosis	100×3	7	2.1			Incision	Poor	
24	O.U.	41	M	Furuncle	100×4	7	2.8			Incision	Good	
25	M.U.	26	F	Furuncle	200×3	4	2.4	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	
26	S.U.	70	F	Furuncle	200×3	4	2.4	<i>Corynebacterium</i>	0.4	Incision	Good	
27	N.K.	46	M	Furuncle	200×3	5	3.0	<i>S. aureus</i>	0.8		Excellent	
28	U.T.	33	M	Furuncle	100×3	6	1.8	<i>S. aureus</i>	0.4		Good	
29	S.T.	14	M	Furuncle	200×3	4	2.4	<i>S. aureus</i>	0.4		Excellent	
30	K.S.	22	F	Folliculitis	200×1 200×2	4 9	4.4	<i>Corynebacterium</i> (?)	0.2		Poor	
31	A.H.	51	M	Carbuncle	100×3	8	2.4	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Excellent	
32	S.E.	35	F	Carbuncle	100×3	11	3.3	<i>S. aureus</i>	0.8		Excellent	
33	U.A.	45	M	Abscess	100×3	6	1.8	<i>S. aureus</i> <i>Bacillus</i>		Incision	Excellent	
34	S.T.	45	F	Abscess	100×3	4	1.2	<i>Pseudomonas</i>		Incision	Good	
35	M.M.	21	M	Abscess	100×3	5	1.5			Incision	Good	
36	I.K.	62	F	Abscess	100×3	60	18	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>		Incision	Good	
37	A.I.	20	M	Abscess	100×3	25	7.5	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>		Incision	Good	
38	N.H.	34	M	Abscess	100×3	12	3.6	<i>Bacillus</i> <i>P. aeruginosa</i>		Incision	Good	
39	N.S.	34	M	Abscess	100×3	3	0.9	<i>Klebsiella</i>	0.1	Incision	Excellent	
40	Y.S.	51	M	Abscess	200×3	7	4.2	<i>P. maltophilia</i>	1.56	Incision	Good	
41	E.F.	34	M	Abscess	100×3	5	1.5	<i>S. aureus</i>	0.2		Excellent	

Table 11 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Adjuvant therapy	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)			
42	I.K.	64	F	Abscess	100×3	12	3.6	<i>S. aureus</i>		Excellent	—	
43	Y.T.	20	M	Abscess	200×2	7	2.8	<i>Corynebacterium</i>	Incision	Good	—	
44	Y.N.	53	M	Abscess	100×3	7	2.1			Fair	GOT 29→48 GPT 30→47	
45	K.T.	48	F	Abscess	100×4	7	2.8	<i>S. agalactiae</i>	Incision	Fair	GOT 38→120 GPT 25→55 7-GTP 60→251	
46	Y.T.	35	M	Abscess	200×3	8	4.8	<i>E. coli</i>	Incision	Good	—	
47	I.N.	46	M	Abscess	200×3	8	4.0	<i>S. epidermidis</i>		Excellent	—	
48	S.U.	39	F	Abscess	200×3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i>	Incision	Good	—	
49	K.I.	35	M	Abscess	100×3	13	3.9	<i>S. epidermidis</i>	Incision	Good	—	
50	A.K.	35	F	Abscess	100×3	3	0.9	<i>E. cloacae</i>		Good	—	
51	N.K.	73	M	Abscess	100×3	14	4.2			Good	—	
52	K.M.	14	M	Abscess	100×3	6	1.8	<i>S. epidermidis</i>	Incision	Excellent	—	
53	I.K.	63	F	Abscess	100×3	43	12.9	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>		Poor	—	
54	K.T.	60	M	Phlegmon	100×3	10	3.0			Excellent	—	
55	K.N.	23	M	Phlegmon	200×3	5	3.0	<i>A. lwoffii</i>		Excellent	—	
56	F.F.	46	M	Phlegmon	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Incision	Good	—	
57	I.U.	20	F	Phlegmon	200×3	5	3.0	<i>S. aureus</i>	Incision	Excellent	—	
58	T.Y.	28	M	Phlegmon	200×2	4	1.6	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>		Excellent	—	
59	N.A.	23	F	Phlegmon	200×2	5	2.0	<i>S. aureus</i>		Good	—	
60	T.S.	67	F	Phlegmon	200×2	5	2.0			Excellent	—	
61	S.R.	32	M	Phlegmon	200×2	5	2.0	<i>S. aureus</i>	Incision	Good	—	

Table 11 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Adjuvant therapy	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)			
62	T.M.	43	F	Phlegmon	200×2	11	4.4	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Good	—
63	O.K.	66	F	Phlegmon	200×3	5	3.0				Good	—
64	O.Y.	23	M	Infec. atheroma	100×3	4	1.2	<i>Pseudomonas</i>		Incision	Good	—
65	K.T.	46	M	Infec. atheroma	100×3	8	2.4	<i>Acinetobacter</i>		Incision	Good	—
66	N.K.	33	M	Infec. atheroma	200×3	10	6.0	<i>S. epidermidis</i> Anaerobe Anaerobe	0.1 1.56 0.8	Incision	Good	—
67	I.M.	35	M	Infec. atheroma	100×3	5	1.5	<i>P. maltophilia</i>	0.8	Incision	Excellent	—
68	O.T.	53	M	Infec. atheroma	200×2	8	3.2	<i>S. epidermidis</i>	0.8	Incision	Good	—
69	A.K.	23	M	Infec. atheroma	200×2	5	2.0	<i>C. diversus</i>	0.05	Incision	Good	—
70	S.Y.	51	M	Infec. atheroma	200×3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i> Anaerobe	0.4 3.13	Incision	Good	—
71	T.H.	38	M	Infec. atheroma	200×2	5	2.0	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	—
72	I.K.	51	M	Infec. atheroma	100×3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Excellent	—
73	M.Y.	36	M	Infec. atheroma	100×4	7	2.8	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Fair	—
74	K.Y.	53	M	Infec. atheroma	100×3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i>		Incision	Good	—
75	O.T.	46	M	Infec. atheroma	100×3	7	2.1			Incision	Fair	—
76	K.F.	35	M	Infec. atheroma	100×4	7	2.8	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Fair	Asitia Vomiting
77	S.N.	42	F	Infec. atheroma	100×3	7	2.1			Incision	Good	—
78	K.K.	63	M	Infec. atheroma	100×4	14	5.6			Incision	Good	—
79	K.K.	71	M	Infec. atheroma	200×3	4	2.4			Incision	Good	—
80	K.J.	57	M	Infec. atheroma	200×3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Good	—
81	O.H.	21	M	Infec. atheroma	200×3	5	3.0	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Good	—
82	K.U.	35	M	Infec. atheroma	200×3	4	2.4			Incision	Good	—

Table II (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Adjuvant therapy	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)			
83	Y.H.	23	M	Infec. atheroma	100×3	6	1.8	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Good	—
84	A.U.	40	M	Infec. atheroma	100×3	12	3.6	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Excellent	—
85	G.H.	33	F	Infec. atheroma	100×3	3	0.9	<i>S. aureus</i>	0.8		Excellent	—
86	K.H.	35	M	Infec. atheroma	100×3	14	4.2	<i>P. putida</i>	0.4	Incision	Good	—
87	N.K.	44	M	Infec. atheroma	100×3	11	3.3			Incision	Good	—
88	I.T.	32	M	Infec. atheroma	100×3	6	1.8			Incision	Good	—
89	K.N.	37	M	Infec. atheroma	100×3	6	1.8	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Good	—
90	T.S.	52	M	Infec. atheroma	100×3	9	2.7	<i>P. mirabilis</i>	0.2	Incision	Good	—
91	M.M.	48	M	Infec. atheroma	100×3	6	1.8	<i>Corynebacterium</i>	0.4	Incision	Good	—
92	I.T.	22	M	Infec. atheroma	100×3	5	1.5	<i>S. epidermidis</i>		Incision	Good	—
93	N.T.	38	M	Lymphangitis	100×3	4	1.2	<i>P. aeruginosa</i>			Good	—
94	I.T.	30	M	Lymphangitis	200×3	3	1.8	<i>S. aureus</i>	0.8	Incision	Good	—
95	K.Y.	21	M	Lymphadenitis	200×2	5	2.0	<i>S. aureus</i>	0.4		Excellent	—
96	I.A.	41	M	Lymphadenitis	200×2	11	4.4	<i>A. anitratum</i>	0.05		Good	—
97	H.H.	20	M	Lymphadenitis	200×3	4	2.4	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	—
98	M.H.	29	M	Lymphadenitis	200×3	5	3.0	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	—
99	Y.K.	61	F	Wound infection	100×3	5	1.5				Good	—
100	I.T.	67	M	Wound infection	100×3	11	3.3				Good	—
101	T.H.	32	M	Wound infection	200×2	5	2.0	<i>S. epidermidis</i>	0.4		Good	—
102	F.H.	50	M	Wound infection	200×2	5	2.0	β -Streptococcus ↓ β -Streptococcus	1.56		Good	—
103	H.Y.	27	M	Wound infection	200×2	3	1.2	<i>Micrococcus A. lwoffi</i> <i>Corynebacterium</i>	3.13 0.2 0.8		Good	—

Table 11 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Adjuvant therapy	Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (µg/ml)			
104	M.K.	42	M	Wound infection	200×2	5	2.0				Fair	
105	K.Y.	19	F	Wound infection	100×3	11	3.3	<i>α-Streptococcus Neisseria</i>		Incision	Good	
106	T.H.	23	M	Wound infection	100×3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i>	0.4	Incision	Good	
107	O.K.	54	M	Wound infection	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.4	Incision	Good	
108	K.M.	55	M	Wound infection	100×3	8	2.4	<i>S. epidermidis</i>		Incision	Fair	
109	Y.T.	21	F	Wound infection	200×3	3	1.8	<i>P. aeruginosa</i>	1.56		Good	
110	F.K.	19	M	Wound infection	200×3	5	3.0	<i>Nocardia</i>	400		Good	
111	S.U.	31	M	Wound infection	200×3	8	4.8				Fair	
112	K.M.	29	F	Wound infection	200×3	5	3.0				Good	
113	K.S.	32	M	Wound infection	100×3	10	3.0	<i>A. faecalis</i>	0.025		Good	
114	T.S.	63	M	Wound infection	100×3	14	4.2	<i>C. freundii</i>	0.1		Excellent	
115	S.N.	42	M	Wound infection	100×3	12	3.6	<i>Pseudomonas</i>			Good	
116	K.K.	36	F	Wound infection	100×3	8	2.4	<i>P. maltophilia</i> ↓ (?)	1.56		Poor	
117	K.T.	52	F	Wound infection	100×3	5	1.5				Good	
118	M.M.	34	M	Wound infection	100×3	12	3.6	<i>B. fragilis</i>			Good	
119	S.N.	37	M	Pilonidal sinus infection	100×3	4	1.2	<i>S. epidermidis</i>		Incision	Good	
120	K.T.	23	M	Pilonidal sinus infection	100×3	5	1.5	<i>S. epidermidis</i> Anaerobe	1.56 1.56	Incision	Excellent	
121	T.K.	20	M	Infec. fistula	100×3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i>		Incision	Good	
122	A.K.	34	F	Infec. corn	100×2	5	1.0	<i>S. aureus</i>	1.56	Incision	Good	
123	M.S.	40	F	Infec. anal fistula	200×2	7	2.8	<i>P. Morganii</i>	0.1	Incision	Fair	
124	M.M.	46	M	FUO	100×3	16	4.8				Good	

Table 11 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage			Clinical isolates		Clinical evaluation	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)		
125	A. K.	68	F	Broncho-pneumonia	100×3	7	2.1	<i>H. parahaemolyticus</i> (?)		Fair	—
126	O. T.	72	F	Cholangitis	200×2	4	1.6	<i>S. faecalis</i> <i>P. morganii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i> ↓ <i>S. marcescens</i>		Good	—
127	M. M.	52	M	Cholangitis	200×2	5	2.0	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>		Good	—
128	N. T.	74	F	Cystitis	100×3	5	1.5	<i>E. coli</i> →(?)		Good	—
129	O. Y.	71	F	Cystitis	100×3	5	1.5	<i>S. epidermidis</i> →(?)		Good	—
130	F. K.	82	F	Cystitis	200×3	8	4.8	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. faecalis</i> <i>Enterococcus</i>		Good	—
131	A. T.	74	M	Cystitis	200×2	5	2.0	<i>E. coli</i>		Excellent	—

Table 12 Distribution of sex and age

Age	Sex		Total
	Male	Female	
10~19	5	2	7 (5.3%)
20~29	19	6	25 (19.1%)
30~39	26	10	36 (27.5%)
40~49	18	8	26 (19.8%)
50~59	13	5	18 (13.7%)
60~69	4	7	11 (8.4%)
70~	3	5	8 (6.1%)
Total	88	43	131

Table 14 Clinical effect classified by daily dose

Daily dose (mg)	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
100×2	1		1			100
100×3	65	16	42	4	3	89.2
100×4	7		4	3		57.1
200×2	22	6	14	2		90.9
200×3	33	6	25			93.9
—Changed	3	1	1		1	66.7
Total	131	29	87	11	4	88.5

Table 13 Clinical effect classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)		
		Excellent	Good	Fair	Poor	Adjuvant therapy		Total
						None	Incision	
Felon	17	4	12	1		4/4	12/13	16/17(94.1)
Furuncle, furunculosis	12	4	7		1	7/7	4/5	11/12(91.7)
Folliculitis	1				1	0/1		0/1
Carbuncle	2	2				1/1	1/1	2/2
Abscess	21	6	12	2	1	4/6	14/15	18/21(85.7)
Phlegmon	10	5	5			6/6	4/4	10/10(100)
Infected atheroma	29	4	22	3		1/1	25/28	26/29(89.7)
Lymphadenitis, lymphangitis	6	1	5			3/3	3/3	6/6
Wound infection	20	1	15	3	1	13/16	3/4	16/20(80.0)
Pilonidal sinus infection	2	1	1				2/2	2/2
Infected fistula	1		1			1/1		1/1
Infected anal fistula	1			1			0/1	0/1
Infected corn	1		1				1/1	1/1
FUO	1		1			1/1		1/1
Bronchopneumonia	1			1		0/1		0/1
Cholangitis	2		2				2/2*	2/2
Cystitis	4	1	3			4/4		4/4
Total	131	29	87	11	4	45/52 (86.5)	71/79 (89.9)	116/131 (88.5)

* T-tube drainage

Table 15 Clinical effect classified by total dose

Total dose (g)	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
~1.0	4	2	2			100
1.1~1.5	17	4	13			100
1.6~2.0	27	8	18	1		96.3
2.1~2.5	27	5	16	4	2	77.8
2.6~3.0	25	4	16	5		80.0
3.1~4.0	13	4	9			100
4.1~	18	2	13	1	2	83.3
Total	131	29	87	11	4	88.5

けた症例は 131 例中 79 例 (60.3%) であり, その臨床効果は 79 例中有効以上が 71 例であり有効率 89.9% であった (Table 13).

3) 1 日投与量別臨床効果

1 日投与量別臨床効果については, 100 mg×3 群では 65 例中有効以上が 58 例であり, 有効率 89.2% であった。200 mg×3 群 33 例では有効以上が 31 例であり, 有効率 93.9% であった。200 mg×2 群 22 例では有効以上が

Table 16 Clinical effect classified by daily times of administration

Daily times	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
2	23	6	15	2		91.3
3	98	22	67	6	3	90.8
4	7		4	3		57.1
Changed	3	1	1		1	66.7
Total	131	29	87	11	4	88.5

Table 17 Clinical effect classified by duration of administration

Duration (days)	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
3	6	2	4			100
4	18	4	14			100
5	39	11	26	2		94.9
6	9	2	7			100
7	23	2	13	7	1	65.2
8	10	2	5	2	1	70.0
9	2	1	1			100
10	3	1	2			100
11	6	1	5			100
12	5	2	3			100
13	2		1		1	50
14	4	1	3			100
16	1		1			
25	1		1			
43	1				1	
60	1		1			
Total	131	29	87	11	4	88.5

20例であり、有効率 90.9% であった。100 mg×4 群 7 例では有効症例 4 例であり、有効率 57.1% であった。投与量変更群 3 例では有効率 66.7% であり、100 mg×2 群では 1 例のみであるが有効症例であった (Table 14)。

4) 総投与量別臨床効果

総投与量別臨床効果については、1.0 g 以下の 4 例では全例有効であり、1.0~1.5 g 群 17 例でも同様に全例有効であった。1.6~2.0 g 群 27 例では有効以上 26 例であり、有効率 96.3% であった。2.1~2.5 g 群 27 例では有効以上 21 例であり、有効率 77.8% であった。2.6~3.0 g 群 25 例では有効以上 20 例であり、有効率 80.0% であった。3.1~4.0 g 群 13 例では全例有効以上の成績であった。4.1 g 以上の 18 例では有効以上 15 例であり、有効率 83.3% であった。以上の成績より各投与量

群の間には有意差は認められなかった (Table 15)。

5) 1日投与回数別臨床効果

1日投与回数別臨床効果については、投与回数 2 回群 23 例では有効以上 21 例であり、有効率 91.3% であった。3 回群 98 例では有効以上 89 例であり、有効率 90.8% であった。4 回群 7 例では有効以上 4 例であり有効率 57.1% であり、投与回数変更群 3 例では有効率 66.7% であった (Table 16)。

6) 投与期間別臨床効果

投与期間別臨床効果については、3 日間投与の 6 例、4 日間の 18 例、6 日間の 9 例、9~12 日間の 16 例、14 日間の 4 例については何れも有効率 100% であった。一方、5 日間投与の 39 例では有効以上 37 例であり有効率 94.9%、7 日間の 23 例では有効以上 15 例であり有効率

Table 18 Clinical effect classified by clinical isolate

Clinical isolate	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Gram (+) bacteria					
<i>S. aureus</i>	11	16		1	28
<i>S. epidermidis</i>	4	18	3		25
<i>S. pyogenes</i>		1			1
<i>S. faecalis</i>			1		1
<i>S. agalactiae</i>			1		1
β -Streptococcus		1			1
Sub total	15	36	5	1	57
Gram (-) bacteria					
<i>E. coli</i>	1	2			3
<i>C. diversus</i>		1			1
<i>C. freundii</i>	1				1
<i>Klebsiella</i>	1				1
<i>K. pneumoniae</i>		1			1
<i>K. oxytoca</i>		1			1
<i>E. cloacae</i>		2			2
<i>P. mirabilis</i>		1			1
<i>P. morgani</i>			1		1
<i>Pseudomonas</i>		3			3
<i>P. maltophilia</i>	1	1		1	3
<i>P. putida</i>		1			1
<i>P. aeruginosa</i>	1	2			3
<i>Acinetobacter</i>		1			1
<i>A. anitratum</i>		1			1
<i>A. lowffi</i>	1				1
<i>A. faecalis</i>		1			1
<i>H. parahaemolyticus</i>			1		1
<i>Corynebacterium</i>		3		1	4
Sub total	6	21	2	2	31
Others					
<i>B. fragilis</i>		1			1
<i>Nocardia</i>		1			1
Sub total		2			2
Poly-microbial infection	3	10			13
Total	24	69	7	3	103

65.2%であった。8日間投与の10例では有効以上7例であり、有効率70.0%であった。13日間の2例では有効率50%であった (Table 17)。

7) 分離菌別臨床効果
起炎菌は131症例中103症例に菌を検出し得た。検出菌は121菌株であり、グラム陽性菌73菌株、グラム陰

Table 19 Bacteriological response

Clinical isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown
Gram(+) bacteria				
<i>S. aureus</i>	32	30 (93.8%)	2	
<i>S. epidermidis</i>	29	28 (96.6%)		1
<i>S. pyogenes</i>	1	1		
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)		
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>S. haemolyticus</i>	1	1		
α - <i>Streptococcus</i>	1	1		
β - <i>Streptococcus</i>	1		1	
<i>Micrococcus</i>	1	1		
<i>Bacillus</i>	2	2		
<i>B. cereus</i>	1	1		
Sub total	73	69 (94.5%)	3	1
Gram(-) bacteria				
<i>E. coli</i>	4	3 (75.0%)		1
<i>C. diversus</i>	1	1		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>Klebsiella</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	3	2 (66.7%)	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>P. morgani</i>	2	2 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	1		1	
<i>Pseudomonas</i>	3	3 (100%)		
<i>P. maltophilia</i>	3	2 (66.7%)		1
<i>P. putida</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	5	5 (100%)		
<i>Acinetobacter</i>	1	1		
<i>A. anitratum</i>	1	1		
<i>A. lwoffii</i>	2	2 (100%)		
<i>A. faecalis</i>	1	1		
<i>H. parahaemolyticus</i>	1			1
<i>Neisseria</i>	1	1		
<i>Corynebacterium</i>	5	4 (80.0%)		1
Sub total	41	35 (85.4%)	2	4
Others				
Anaerobe	4	4		
<i>Bacteroides</i>	1	1		
<i>B. fragilis</i>	1	1		
<i>Nocardia</i>	1	1		
Sub total	7	7 (100%)		
Total	121	111 (91.7%)	5	5

Table 20 Relation between MIC and bacteriological response

Clinical isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	>400	
<i>S. aureus</i>				2/2	16/17	8/8	1/1				27/28
<i>S. epidermidis</i>			1/1		19/19	1/1	1/1				22/22
<i>S. pyogenes</i>							1/1				1/1
<i>S. faecalis</i>							1/1				1/1
<i>S. agalactiae</i>							1/1				1/1
<i>S. haemolyticus</i>				1/1							1/1
β - <i>Streptococcus</i>							0/1				0/1
<i>Micrococcus</i>								1/1			1/1
<i>B. cereus</i>				1/1							1/1
<i>E. coli</i>				1/1							1/1
<i>C. diversus</i>		1/1									1/1
<i>C. freundii</i>			1/1								1/1
<i>Klebsiella</i>			1/1								1/1
<i>K. pneumoniae</i>		1/1									1/1
<i>K. oxyloca</i>		1/1									1/1
<i>E. cloacae</i>		1/1		1/1							2/2
<i>P. mirabilis</i>				1/1							1/1
<i>P. morganii</i>			1/1								1/1
<i>P. maltophilia</i>						1/1	1/1				2/2
<i>P. putida</i>					1/1						1/1
<i>P. aeruginosa</i>							2/2				2/2
<i>A. anitratum</i>		1/1									1/1
<i>A. lwoffii</i>				1/1		1/1					2/2
<i>A. faecalis</i>	1/1										1/1
<i>Corynebacterium</i>					2/2	1/1			1/1		4/4
Anaerobe						1/1	2/2	1/1			4/4
<i>Nocardia</i>										1/1	1/1
Total	1/1	5/5	4/4	8/8	38/39	13/13	10/11	2/2	1/1	1/1	83/85

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

性菌 41 株, その他 7 菌株の計 121 菌株である。その結果, 単独菌感染でグラム陽性菌を検出し得た 57 例では, 著効 15 例, 有効 36 例で有効率 89.5% であった。グラム陰性菌を検出した 31 例では著効 6 例, 有効 21 例で有効率 87.1% であった。その他の菌種の 2 例は, いずれも有効症例であった。複数菌感染 13 例では著効 3 例, 有効 10 例で有効率 100% であった。総計すると著効 24 例, 有効 69 例, やや有効 7 例, 無効 3 例であり, 有効率 90.3% であった (Table 18)。

8) 分離菌別細菌学的効果

103 症例より 121 菌株を検出した。グラム陽性菌 73

菌株中, 消失 69 株, 存続 3 株, 不明 1 株であり消失率 94.5% であった。グラム陰性菌 41 菌株中, 消失 35 株, 存続 2 株, 不明 4 株であり消失率 85.4% であった。その他の菌株 7 株では 100% の消失率を示した。総計すると 121 菌株中 111 菌株で消失率 91.7% であった (Table 19)。

9) 副作用

131 症例中 4 例 (3.1%) に副作用が認められた。その内訳は胃痛と嘔吐が 1 例, 食欲不振と嘔吐が 1 例および肝機能検査値異常 2 例であった。いずれの症例も投与を中止するまでにはいたらなかった。

5. 臨床分離株の感受性

臨床分離菌のうち MIC を測定し得た菌株は 85 菌株であり、*Nocardia* を除く全ての菌株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。分離頻度の高かった *S. aureus* 28 株では全て 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、投与後 27 株は消失し 1 株が存続した。また *S. epidermidis* 22 株では全て 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、投与後全株が消失した。

85 株全株に対する細菌学的効果は、存続株は 2 株のみであり、1 株は上述の *S. aureus*、他の 1 株は β -*Streptococcus* であった (Table 20)。

III. 考 案

DL-8280 の抗菌スペクトルは NFLX のそれと類似している^{2,4)}。特に本剤の特徴は嫌気性菌にまでスペクトルが拡大された点にある¹⁾。

外科病巣由来の分離菌の感受性分布については、*S. aureus*、*S. epidermidis* いずれに対しても本剤は NFLX より 1~2 管優れた抗菌力を示した^{2,4)}。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*S. marcescens* では本剤と NFLX に対する感受性分布には特に差はない。一方、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* には、本剤は NFLX より約 1 管劣る抗菌力を示した^{2,4)}。

その他の菌種については、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes* では、本剤は ampicillin (ABPC) より劣るが²⁾、NFLX より優れている^{2,4,5)}。インドール陽性 *Proteus* では、本剤は NFLX より多少劣る。本剤の特徴的な点は、ブドウ糖非酵菌に対して抗菌スペクトルを有しており、特に *P. maltophilia* には、現段階では特に有効な薬剤がないため、本剤は有効な薬剤となり得る^{2,4)}。

吸収排泄に関しては、食餌の影響があまりなく、100 mg 経口投与では最高血清中濃度は約 2 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は

3.5 時間である²⁾。

また連続投与によっても本剤の蓄積性はない。尿中排泄は投与後 24 時間以内に約 80% 以上が排泄される²⁾。

胆汁移行に関しては、一般的に本剤およびピリドンカルボン酸系薬剤は胆汁中移行は良好である。本剤は NA、cephalexin (CEX) より胆汁中移行が良好である²⁾。

生体内代謝に関しては、動物において N-脱メチル体、N-オキシド体、その他未同定の代謝物の報告がある²⁾。

臨床使用に関しては、本剤の抗菌スペクトルと吸収排泄および臓器移行を考えると、皮膚軟部組織感染症、胆道感染症、尿路感染症が適応となる。使用量に関しては軽症には 1 日量 300 mg、中等症には 1 日量 600 mg で十分と考えられる。

副作用に関しては、その主体は消化器症状であり、その他肝機能検査値異常が認められたが、とくに重篤と思われる副作用はなかった。

文 献

- 1) 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
- 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 4) 第 28 回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 1980
- 5) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取陸美, 川辺隆道, 坂田育弘, 村田郁夫, 大橋 満, 水足裕子: 外科における Pipemidic acid の抗菌力, 吸収, 排泄, 臓器内分布, 代謝および臨床応用について. *Chemotherapy* 23: 2906~2916, 1975

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND BILIARY EXCRETION OF DL-8280 AND ITS CLINICAL USE IN THE FIELD OF SURGERY

ISSEI NAKAYAMA, HIROSHI KAWAMURA, HIROSHI KAWAGUCHI and SHUNJI ISHIYAMA

The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuo Hospital

TOSHIAKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamecho Hospital

TOSHIHIDE OKADA

Department of Surgery, Okada Hospital

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seya Chuo Hospital

DL-8280, a new synthetic oral antibacterial oxazine derivative, was evaluated bacteriologically and clinically and the following results were obtained.

1) DL-8280 had a broad spectrum of antibacterial activity against gram-negative and gram-positive bacteria. Its spectrum of antibacterial activity was nearly equal to that of NFLX. The antibacterial activity of DL-8280 against *S. aureus* and *S. epidermidis* was higher than that of NFLX. The activity of DL-8280 against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, and *S. marcescens* was comparable to that of NFLX and against *P. mirabilis* and *P. aeruginosa*, it was inferior to that of NFLX.

2) Bile level of DL-8280 was studied as compared with serum level in 7 patients with T-tube. Serum levels of DL-8280 were 2.49 $\mu\text{g/ml}$ and 5.84 $\mu\text{g/ml}$ at 2 and 3 hours after administration, respectively. On the other hand, bile levels were 2.02 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours, 2.69 $\mu\text{g/ml}$ at 3 hours and 0.93 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours after administration. DL-8280 was highly excreted into bile.

3) Clinical response of DL-8280 in 131 patients with surgical infections was excellent in 29, good in 87, fair in 11 and poor in 4. In 52 cases who did not require surgical procedures, efficacy rate was 86.5% and that of 79 cases with surgical procedures was 89.9% and an overall clinical efficacy rate was 88.5%.

4) Causative organism were isolated from 103 out of 131 patients and the efficacy rate in these patients was 90.3%. Bacteriological response was studied in 121 strains isolated from 103 patients and eradication rate was 91.7%. MIC value against all strains, except *Nocardia*, was lower than 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

5) Side-effects were observed in 4 patients (3.1%) but administration could be continued to all these 4 patients.