

外科領域における DL-8280 の臨床使用成績

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治
大阪市立大学医学部外科学第二教室

佐々木武也
藤井寺市立道明寺病院外科

土居 進
大阪市立北市民病院外科

光吉 聖・平尾 智
大阪市立桃山市民病院外科

政田明德・松本敬之助
城東中央病院外科

森本 譲
森本病院外科

川島正好
石切生喜病院外科

DL-8280 200 mg を 2 例の総胆管結石術後症例に経口投与させたのち、T-tube より得られた胆汁を経時的に蓄積し、本剤の胆汁中濃度を測定した。その結果、胆汁移行時間は異なるものの 4~6 時間目には 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後の高い胆汁中濃度が得られた。

本剤を外科領域感染症 42 例に投与した結果、著効 14 例、有効 25 例、やや有効 2 例、無効 1 例、有効率 92.9% を得た。27 株における細菌学的効果の検討では、26 株が消失、除菌率 96.3% となった。なお、本剤と関係すると思われる副作用としては、軟便の 1 例のみであった。

DL-8280 は 1980 年第一製薬研究所において開発されたオキサジン誘導体の新合成経口抗菌剤で、Fig. 1 のごとく benzoxazine 核を有する構造式をもつ。本剤は、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、しかもその作用は殺菌的である。とくに既存の同系薬剤無効のグラム陽性球菌や、*Serratia*, *P. aeruginosa* に対し、優れた抗菌力を示す。本剤は高い血中濃度を示すだけでなく、胆汁中移行を含む各種組織への移行も良好で、尿中には未変化体のまま排出され、連続投与における蓄積性は認められない¹⁾。

我々は、本剤の胆汁中濃度を測定するとともに、これを外科臨床に応用したので、その結果をあわせて報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



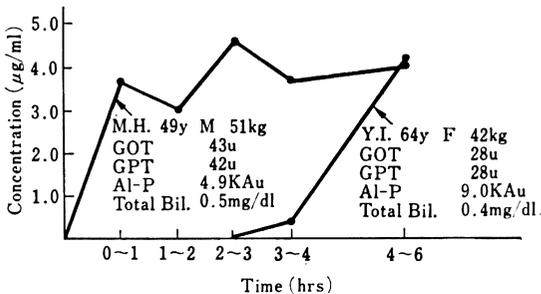
DL-8280 の胆汁内濃度

2 例の総胆管結石術後症例に DL-8280 200 mg を経口投与させたのち、T-tube より得られた胆汁を経時的に採取し、本剤の胆汁中濃度を測定した。すなわち胆汁は原液を用い、検定菌は *E. coli* Kp 株および *B. subtilis* ATCC 6051 株を使用する disc 法で行った。その結果、1 例の投与後 1 時間までの胆汁中濃度は 3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という高値を示し、その後 6 時間目までの胆汁中にも 3~4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が証明された。他の 1 例では、3 時間目までの胆汁中濃度は測定限界 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であったが、3~4 時間目に 0.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4~6 時間目には 4.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が得られた。以上 2 例の成績では移行時間に多少ずれが認められるが、いずれも高い胆汁中濃度が得られた (Table 1, Fig. 2)。

Table 1 Excretion of DL-8280 into bile after an oral administration at a dose of 200 mg

Time (hrs)		0~1	1~2	2~3	3~4	4~6
M. H.	Volume (ml)	28	24	20	32	45
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3.6	3.0	4.6	3.7	4.0
Y. I.	Volume (ml)	16	12	9	5.5	43
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	<0.1	<0.1	<0.1	0.34	4.1

Fig. 2 Excretion of DL-8280 into bile after an oral administration at a dose of 200 mg



DL-8280 の臨床成績

1. 対象ならびに投与方法

外科領域における皮膚・軟部組織の感染症を対象としたが、小児（ただし体重 40 kg 以下）や重篤な合併症をもつものは除外した。投与方法は 1 回 100~200 mg を 1 日 2~3 回食後に経口投与した。投与期間は 7 日間を原則としたが、臨床経過に応じて投与の中止あるいは延長を認めた。したがって投与回数は 4~22 日間、総投与量は 0.8~13.2 g であった。また、外科的処置を加えるかどうかは主治医の判断にまかせた。

2. 成績

DL-8280 が使用された外科的感染症は 42 例であり、大部分は外来患者が対象となっている。これら 42 例の疾患別内訳は、皮下膿瘍 14 例、瘰癧および蜂巣炎 各 4 例、感染粉瘤 3 例、術後創感染 9 例、術後胆管炎 2 例、その他、肺膿瘍、癰、リンパ節炎、膈炎、瘻孔感染、骨髓炎各 1 例である。なお、このうちの 27 例になんらかの外科的処置がほどこされている。また、臨床効果の判定は Table 2 に示すわれわれの判定基準に従った。

1) 疾患別臨床効果

各種膿瘍 (Table 3) では 14 例中著効 6 例、有効 7 例、やや有効 1 例であった。やや有効と判定された 1 例

Table 2 Criteria evaluating the effects of an agent in the treatment of infectious diseases in the field of surgery

1. Excellent: The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment
2. Good: More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment
3. Fair: Any of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment
4. Poor: None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 days

(Case No. 8) では、病巣から *S. epidermidis* が検出され、本剤に高感受性を示したにもかかわらず、投与後 7 日目にも排膿が持続し、菌の存続が認められた。本例以外に病巣から検出された *E. coli* 4 例、*S. aureus* 3 例、*Peptococcus* sp. および *Propionibacterium* 各 1 例では、すべて本剤投与により 5 日以内に菌が消失している。なお 2 例 (Case No. 2, 7) を除きなんらかの外科的処置が施されている。

瘰癧および蜂巣炎 (Table 4) では、8 例中著効 5 例、有効 3 例で全例有効以上の判定であった。病巣からは *S. aureus* が 5 例に認められたが、全例 3~5 日以内に消失している。なお、2 例 (Case No. 28, 31) 以外は外科的処置が加えられている。

感染粉瘤 (Table 5) 3 例では、全例有効以上の判定で、すべて外科的処置が施行された。なお、病巣からは *Acinetobacter* および *S. aureus* が各 1 例に認められたが、5 日以内に消失した。

各種術後表在性創感染 (Table 6) 9 例では著効 1 例、有効 7 例、やや有効 1 例であった。やや有効と判定された 1 例 (Case No. 17) では病巣から *P.morganii* と *E.*

Table 3 Abscess

Case	Age	Sex	Location of lesion	Organisms isolated [MIC ($\mu\text{g/ml}$)]	Dosage schedule			Surgical treatment	Bacteriological response	Effectiveness	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)				
1	30	M	R. mandible		200×2	5	2.0	Incision Drainage		Good	None
2	32	M	L. breast	<i>S. aureus</i> (0.78)	100×2	5	1.0		Eradicated	Excellent	None
3	56	F	Abdominal wall	<i>S. aureus</i> (1.56)	100×2	7	1.4	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
4	21	M	R. knee	<i>Peptococcus</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp.	200×2	5	2.0	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None
5	41	M	L. sole foot	<i>S. aureus</i>	200×2	14	5.6	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
6	20	M	L. buttock		100×2	8	1.6	Incision Drainage		Good	None
7	22	M	R. buttock		200×2	7	2.8			Good	None
8	68	M	L. buttock	<i>S. epidermidis</i> (0.78)	100×2	8	1.6	Incision Drainage	Unchanged	Fair	None
9	26	M	Sacrococcyx		200×2	8	3.2	Incision Drainage		Good	None
10	53	M	Perineum		100×2	6	1.2	Incision Drainage		Excellent	None
11	34	M	Perianal region	<i>E. coli</i> (0.78)	100×3	5	1.5	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None
12	17	M	Perianal region	<i>E. coli</i> (<0.20)	200×1 200×2	1 10	4.2	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
13	21	M	Perianal region	<i>E. coli</i>	200×2	5	2.0	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None
14	37	M	Perianal region	<i>E. coli</i> (1.56)	100×2	4	0.8	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None

Table 4 Felon and cellulitis

Case	Age	Sex	Location of lesion (Disease)	Organisms isolated [MIC ($\mu\text{g/ml}$)]	Dosage schedule			Surgical treatment	Bacteriological response	Effectiveness	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)				
24	56	M	R. ring finger (Felon)	<i>S. aureus</i> (0.39)	100×2	4	0.8	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None
25	58	F	R. thumb (Felon)		100×2	7	1.4	Incision Drainage		Excellent	None
26	36	F	L. thumb (Felon)	<i>S. aureus</i> (<0.20)	100×2	4	0.8	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None
27	41	M	L. 3rd toe (Felon)	<i>S. aureus</i> (0.78)	200×2	4	1.6	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
28	66	F	R. 5th toe (Cellulitis)	<i>S. aureus</i> (0.39)	100×2	5	1.0		Eradicated	Excellent	None
29	43	F	Vulva (Cellulitis)		200×2	8	3.2	Incision Drainage		Good	None
30	19	M	R. knee (Cellulitis)	<i>S. aureus</i> (0.78)	100×2	5	1.0	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None
31	52	M	Back of l. hand (Cellulitis)		200×2	10	4.0			Good	None

Table 5 Infected atheroma cyst

Case	Age	Sex	Location of lesion	Organisms isolated	Dosage schedule			Surgical treatment	Bacteriological response	Effectiveness	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)				
32	35	F	Back	<i>Acinetobacter</i> sp.	100×2	6	1.2	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
33	29	M	R. auricula		100×2	5	1.0	Incision Drainage		Good	None
34	19	M	R. auricula	<i>S. aureus</i>	100×2	6	1.2	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None

Table 6 Post operative wound infection

Case	Age	Sex	Parts of body (Underlying disease)	Organisms isolated (MIC(μ g/ml))	Dosage schedule			Surgical treatment	Bacteriological response	Effectiveness	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)				
15	65	F	L. breast (Breast cancer)	<i>S. aureus</i>	200 \times 2	10	4.0		Eradicated	Good	None
16	43	F	L. breast (Breast cancer)	<i>S. aureus</i>	200 \times 2	5	2.0	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
17	54	M	Abdominal wall (Duodenal ulcer)	<i>E. aerogenes</i> (0.20) <i>P. morganii</i> (<0.20)	200 \times 2	14	5.6		Eradicated	Fair	None
18	47	M	L. supraclavicular region (Lymphadenitis)		200 \times 2	8	3.2	Incision Drainage		Good	None
19	55	M	R. 3rd toe (Cruch injury)		200 \times 2	14	5.6			Good	None
20	70	M	R. hand (Contusion)		200 \times 2	7	2.8			Good	Soft stool
21	42	F	R. 2nd finger (Crush injury)		200 \times 2	7	2.8			Good	None
22	41	F	L. 2nd finger (Crush injury)	<i>S. aureus</i> (0.39)	100 \times 2	9	1.8		Eradicated	Good	None
23	65	M	L. arm (Burn injury)	<i>S. aureus</i> (0.78)	100 \times 2	4	0.8	Incision Drainage	Eradicated	Excellent	None

Table 7 Post operative cholangitis

Case	Age	Sex	Underling disease	Organisms isolated	Dosage schedule			Bacteriological response	Effectiveness	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)			
41	60	F	Pancreas cancer	<i>K. pneumoniae</i>	200×2	10	4.0	Eradicated	Good	None
42	58	M	Cholangioma	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i>	200×3	12	7.2	Eradicated	Good	None

Table 8 Other cases

Case	Age	Sex	Disease (Underling disease)	Organisms isolated (MIC (μg/ml))	Dosage schedule			Surgical treatment	Bacteriological response	Effectiveness	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)				
35	72	M	R. pulmonary abscess (Reticulum cell sarcoma)		200×3	22	13.2			Good	None
36	39	M	Furuncle of r. axilla	<i>S. epidermidis</i> (0.39)	100×2	7	1.4	Incision Drainage	Eradicated	Good	None
37	19	M	Lymphadenitis of r. inguinal region		100×2	9	1.8	Incision Drainage		Good	None
38	42	M	Omphalitis		200×2	4	1.6			Poor	None
39	14	M	Sinus infection (Preauricular sinus)		100×2	5	1.0	Incision Drainage		Excellent	None
40	68	F	Infected open fracture of r. lower leg (Osteomyelitis)		200×2	10	4.0			Good	None

Table 9 Overall clinical effectiveness

Disease	Number of patients	Excellent	Good	Fair	Poor
Abscess	14	6	7	1	
Felon and cellulitis	8	5	3		
Infected atheroma cyst	3	1	2		
Post operative wound infection	9	1	7	1	
Post operative cholangitis	2		2		
Other cases	6	1	4		1
Total	42	14	25	2	1
		39 (92.9%)			

Table 10 Clinical effectiveness combined with or without surgical treatment

Group	Number of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Rate of effectiveness
With surgical treatment	27	12	14	1		26/27(96.3%)
Without surgical treatment	15	2	11	1	1	13/15(86.7%)
Total	42	14	25	2	1	39/42(92.9%)

Table 11 Relation between daily dose and clinical effectiveness

Daily dose (mg)	Number of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Rate of effectiveness
100 × 2	19	11	7	1	0	18/19 (94.7%)
100 × 3	1	1	0	0	0	1/1
200 × 2	20	2	16	1	1	18/20 (90.0%)
200 × 3	2	0	2	0	0	2/2
Total	42	14	25	2	1	39/42 (92.9%)

aerogenes が分離され、ともに本剤高感受性で5日以内に排膿が消失したが、他の炎症症状の遷延により上記判定となった。本例以外の病巣分離菌には *S. aureus* 4株を認めたが、全株5日以内に消失した。なお、3例に外

科的処置が施行されている。

術後胆管炎 (Table 7) の2例は、基礎疾患として膀胱および胆管癌を有し、ともに膀胱十二指腸切除後に発生したもので、胆汁よりの分離菌はいずれもグラム陰性桿

Table 12 Clinical effectiveness on clinical isolates

Clinical isolates	Number of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Rate of effectiveness
<i>S. aureus</i>	13	7	6			13/13
<i>S. epidermidis</i>	2		1	1		1/2
<i>E. coli</i>	4	3	1			4/4
<i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1
<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1			1/1
<i>E. coli</i> <i>P.morganii</i>	1		1			1/1
<i>E. aerogenes</i> <i>P.morganii</i>	1			1		0/1
<i>Peptococcus</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp.	1	1				1/1
Total	24	11	11	2		22/24 (91.7%)

Table 13 Bacteriological response

Clinical isolates	Number of isolated strains	Eradicated	Unchanged	Replaced	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	13	13			100
<i>S. epidermidis</i>	2	1	1		50
<i>E. coli</i>	5	5			100
Gram negative bacilli	5	5			100
Anaerobe	2	2			100
Total	27	26	1		96.3

菌であり本剤の MIC は不明ではあるものの投与後 5 日以内に陰性化し、ともに有効であった。

その他の疾患 (Table 8) 6 例においては、著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例であった。無効の 1 例 (Case No. 38) は膈炎で、起因菌は不明であり、しかも本剤投与 4 日目で降来院しておらず、4 日目判定ですべての炎症症状は存続していた。

以上の臨床成績をまとめると Table 9 のように 42 例中著効 14 例、有効 25 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 92.9% となる。

2) 外科的処置と臨床効果

本剤投与症例のなかで切開などの外科的処置が加えら

れたものと、本剤のみで治療されたものとの臨床効果を比較した (Table 10)。外科的処置群では 27 例中 26 例、96.3% が有効と判定された。一方、外科的無処置群においても 15 例中 13 例、86.7% が有効と判定され、高い有効率が得られた。すなわち、本剤は外科的処置なしでも高い効果が期待される。

3) 1 日投与量別臨床効果

本剤 1 日投与量別の臨床効果を比較してみた (Table 11)。1 日投与量として 200 mg 群と 400 mg 群が多く、1 日 200 mg 投与群 19 例中 18 例 (94.7%)、1 日 400 mg 投与群 20 例中 18 例 (90.0%) が有効と判定され、各投与群間における差は認めなかった。

Table 14 Laboratory findings before and after DL-8280 treatment

Case	WBC		RBC ($\times 10^4$)		Thrombocyte ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (u)		GPT (u)		Al-P (KAu)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
2	7,500	7,900	498	541	33	34	15.1	15.1	43.4	51.5	15	15	12	22	4.5	4.3	12.3	14.2	0.86	1.14	
5	11,000	7,000	431	420			14.1	15.1	39.0	40.0											
8	6,900	8,600																			
9	7,100	5,500			43.6	52.2															
12	11,800	5,700	580	560	29	30	16.0	15.4	43.1	48.8	10	10	10	17	4.5	5.7	11.9	15.4	1.1	0.89	
13	9,900	7,700																			
17	7,500	4,600	271	298			10.2	11.0	26	28											
24	7,700	8,000																			
30	6,500	4,800	500	500	33	34	14.3	13.9	38.8	39.4	20	15	12	10	19.9	20.7	10.6	10.3	0.7	0.7	
35	10,100	6,300	369	401	24.2	18.7	12.5	13.1	36.9	39.2	17	23	49	40	6.8	6.6	22	24	1.0	0.9	
40	5,000	7,500	367	325	43	43	8.2	8.8	34.3	29.1	15	20	10	10	7	7.8	10.9	14.3	1.02	1.02	
41	9,800	7,000	357	350	26	28	9.1	9.0	38.8	37.9	68	62	52	50	32	31	9	7	0.9	0.9	
42	8,900	5,000	362	352	41	43	10.1	9.6	38.1	37.3	70	68	58	55	40	36	8	8	1.0	0.9	

4) 起因菌別臨床効果

起因菌別に DL-8280 の臨床効果を検討した (Table 12)。本剤が投与された 42 例中 24 例の病巣から菌が分離された。グラム陽性球菌単独感染症は 15 例で、14 例 (93.3%) が有効以上、グラム陰性桿菌単独感染症 6 例は全例有効以上、混合感染症 3 例中 2 例が有効となり、24 例中著効 11 例、有効 11 例、やや有効 2 例となり、有効率 91.7% であった。

5) 細菌学的効果

本剤が投与された 24 例の病巣から 27 株の菌が分離された (Table 13)。27 株における本剤の細菌学的効果を検討した結果では、*S. epidermidis* の 1 株を除く 26 株が消失し、除菌率は 96.3% となる。

3. 副作用

DL-8280 投与中、副作用と考えられた症例が 1 例 (Case No. 20) に認められた。本例では、本剤 1 日 400 mg 投与 4 日目に軟便が出現したが投与中止には至らず、本剤投与 7 日間終了時には症状が消退した。

また、本剤投与の前後にわたり赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数、GOT、GPT、Al-P、BUN、血清クレアチニンなどについての臨床検査が実施された症例は 42 例中 13 例 (Table 14) あるが、本剤の投与前後において異常な変動を示したものはなかった。

考 察

DL-8280 は、同系薬剤と比較して最も高い血中濃度が得られるだけでなく、胆汁中移行も良好で、我々の成績では 4~6 時間後にピーク値が得られ、他施設の血中濃度の平均ピーク値の約 2 倍の値を示しており¹⁾、肝集中性の高い薬剤と考えられ、胆道系疾患における効果

が期待される。実際、我々は重篤な基礎疾患を有する術後胆管炎を 2 例経験し、ともに有効であった。

本剤は内服薬であることより、ほとんどは外来患者に使用したため、皮膚軟部組織感染症が大部分をしめており、しかも軽症例が多かったためか 42 例中著効 14 例、有効 25 例で有効率 92.9% という高い有効率を示した。ただし、外科的処置の有無別臨床効果で、何らかの外科的処置を要せず、本剤の投与のみにて著効あるいは有効の結果が得られた症例が多かったことは、本剤の優れた有用性を示すものといえよう。しかも、本剤の抗菌力は従来の同系薬剤の NA、PPA の及ばなかったグラム陽性球菌に強い抗菌力を示すばかりか、*P. aeruginosa*, *Serratia* を含むグラム陰性桿菌および嫌気性菌に対しても幅広い抗菌スペクトラムを示し、かつ殺菌作用が強く同系薬剤と交叉耐性がない¹⁾。このことは高い除菌効果 (96.3%) を示した我々の成績にも反映されている。したがって本剤は、外科的感染症に対してきわめて有用な薬剤であると考えられる。1 日投与量が 200 mg あるいは 400 mg の症例がほとんどで、1 日投与量別有効率においても差を認めなかったが、今回の我々の経験からはその至適投与量を示唆できるまでにいたらなかった。したがって症例の重症度に応じて投与量が決められるべきであろう。

副作用としては軟便を呈した 1 例のみであり、しかも投与継続のままで消失しており、この点においても本剤の有用性は高いものとする。

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

A CLINICAL TRIAL OF DL-8280 IN THE FIELD OF SURGERY

TAKAMI UEDA, MIKIO FUJIMOTO and KATSUJI SAKAI
Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI
Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

SUSUMU DOI
Department of Surgery, Osaka City Kita Municipal Hospital

HIJIRI MITSUYOSHI and SATORU HIRAO
Department of Surgery, Osaka City Momoyama Municipal Hospital

AKINORI MASADA and KEINOSUKE MATSUMOTO
Department of Surgery, Joto Chuo Hospital

YUZURU MORIMOTO
Department of Surgery, Morimoto Hospital

MASAYOSHI KAWASHIMA
Department of Surgery, Ishikiri-Seiki Hospital

Bile level were investigated following oral administration of 200 mg of DL-8280 in 2 patients after cholecystectomy. Bile was obtained periodically from T-tube drainage. In one patient, bile level of 3.6 $\mu\text{g/ml}$ was obtained during the initial 1 hour and that of during 4 to 6 hours was 4.0 $\mu\text{g/ml}$ showing no clear peak level. In another patient, bile levels were less than 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.34 $\mu\text{g/ml}$ and 4.1 $\mu\text{g/ml}$ during initial 3 hours, 3 to 4 hours and 4 to 6 hours, respectively. These results showed that excretion of DL-8280 into bile was excellent and it lasted for long time.

DL-8280 was administered to 42 patients with infections in the field of surgery. The results of effectiveness obtained were as follows: "excellent" in 14, "good" in 25, "fair" in 2, "poor" in 1 and the efficacy rate was 92.9%. Bacteriological effectiveness was investigated with 27 clinical isolates. Twenty six out of 27 clinical isolates were eradicated and the eradication rate was 96.3%. As side effects related to DL-8280, 1 cases with soft stool were noted.