

DL-8280 の外科領域における使用経験

山本 博・古原 清・志村秀彦

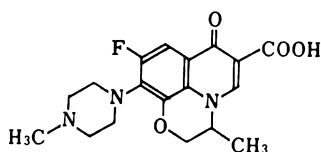
福岡大学医学部第一外科学教室

この度新合成抗菌剤 DL-8280 を試用した。12 例の外科的感染症に使用し、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率 66.7% の成績が得られた。特に術後創感染 7 例中 6 例に有効であったことは注目される。細菌学的に起炎菌を検出したのは 8 例で *S. aureus* 3 株、*γ-Streptococcus* 1 株、*K. pneumoniae* 2 株、*K. oxytoca* 2 株、*E. aerogenes* 1 株が除菌された。*S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *P. morganii*, *S. aureus* の各 1 株は不変であった。みるべき副作用はなく、また本剤によると思われる臨床検査値の異常もなかった。

DL-8280 は第一製薬株式会社研究所において新たに開発されたオキサジン系の合成抗菌剤で、グラム陰性および陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し殺菌的に作用することが確かめられており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが認められている。また本剤は感染防御試験や治療試験によって生体内においても高い効果がみられることやその安全性についても確認されている。本剤は Fig. 1 に示す構造式を持っており、分子式は $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ 、分子量は 361.37 である。

われわれはこの DL-8280 の供与を受け、外科的感染症 12 例に使用して、臨床的および細菌学的効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



(±)-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

使用症例および投与方法

対象患者は昭和 57 年 1 月から 8 月までに福岡大学第一外科で診療した 12 症例で、うち 11 例は入院、1 例は外来患者であった。患者は 25 歳から 78 歳までの成人で術後創感染 7 例、胆管炎 1 例、難治性腹壁瘻孔 1 例、軟部組織感染 2 例、菌血症 1 例の計 12 症例であった。用法は 200 mg×2 (朝、夕) が 1 例、200 mg×3 (毎食後) が 10 例、300 mg×3 が 1 例であった。投与日数は 5 日から 14 日、総投与量は 2 g から 11.7 g であった。

これらの症例で起炎菌を検出したのは 8 例で分離菌別にみると *S. aureus* 単一感染 2 例、*K. pneumoniae* 単一感染 1 例、*γ-Streptococcus* と *E. aerogenes*, *S. aureus*

と *K. pneumoniae*, *S. aureus* と *S. faecalis*, *P. aeruginosa* と *K. oxytoca*, *K. oxytoca* と *P. morganii* の混合感染各 1 例で、残り 4 例では菌を検出なかった。

効果判定基準

総合的臨床効果判定の基準は次の通りとした。

著効：自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化、および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合

有効：上記 3 項目のうち 2 項目に改善あるいは正常化、陰性化があった場合

やや有効：上記 3 項目のうち 1 項目に改善、正常化、陰性化が認められた場合

無効：上記 3 項目のいずれにも改善がみられず、また増悪した場合

臨床成績 (Table 1)

症例 1 は肝内結石症で肝門空腸吻合術を施行後、術創分泌物から *P. aeruginosa* を検出したため、本剤を投与した。創部の腫脹と分泌量はやや減少したが、5 日目、7 日目の培養で *P. aeruginosa* を同様に認めた。使用前同時に検出していた *K. oxytoca* は消失しやや有効と判定した。

症例 2 は直腸切断術後の会陰創感染で膿性分泌物が続いたため本剤を使用した。起炎菌は検出し得なかったが、本剤使用により分泌量の減少がみられるとともに肉芽形成良好となり創は治癒に向った。血沈値は 7 日間の使用で 38/89 が 5/21 と著明に改善され有効と判定した。

症例 3 は脾頭癌による閉塞性黄疸のため胆嚢外瘻を造設した症例であった。本例も起炎菌は検出し得なかったが 3 日目には熱感、硬結は改善され、5 日目には排膿はほとんどみなくなった。臨床症状の改善から有効と判定した。

Table 1 Cases treated with DL-8280

No.	Case	Infectious disease (Primary disease)	Severity	Prior drug effect	Dosage	Duration	Isolated organisms before treatment	Isolated organisms after treatment	Clinical course	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	M.I. 47 F	Postop. wound infection (Hepatolithiasis)	Moderate	CTM 2g/day Poor	200mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxyloca</i>	<i>P. aeruginosa</i>	On the 7th day exudate decreased	<i>P. aeruginosa</i> persisted (for 7 days)	Fair	None
2	K.Y. 47 M	Postop. wound infection (Rectal cancer)	Mild	MINO 100mg/day Poor	200mg × 3	7	No growth	(-)	On the 7th day exudate decreased and granulation got clear	—	Good	None
3	K.K. 75 M	Postop. wound infection (Pancreatic ca.)	Moderate	—	200mg × 3	7	No growth	(-)	Induration disappeared and purulent discharge decreased	—	Good	None
4	T.K. 51 M	Postop. wound infection (Perfor. peritonitis)	Moderate	—	200mg × 3	14	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	Swelling, redness and purulent discharge decreased	Eradicated	Good	None
5	N.O. 52 F	Postop. wound infection (Herniorrhaphy)	Mild	CFX 4g/day Poor	200mg × 3	5	No growth	(-)	Purulent discharge, swelling and redness decreased	—	Good	None
6	K.N. 36 M	Septicemia (Esophageal ca.)	Severe	—	300mg × 3	13	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	<i>S. faecalis</i>	Fever, wound and exudate persisted	<i>S. faecalis</i> persisted (for 13 days)	Poor	None
7	H.O. 69 F	Cholangitis (Cholechoolithiasis)	Moderate	ABPC 2g/day Poor	200mg × 3	7	<i>K. oxyloca</i> <i>P. morganii</i>	<i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i>	WBC decreased and bile got clear	Decreased	Good	None
8	K.F. 78 M	Postop. wound infection (Obster. jaundice)	Moderate	—	200mg × 3	5	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Redness and heat decreased	Eradicated	Good	None
9	S.S. 59 F	Postop. wound infection (Esoph. varices)	Severe	AT-2266 600mg/day Side effect	200mg × 3	8	<i>γ-Streptococcus</i> <i>E. aerogenes</i>	<i>Candida</i>	Exudate, swelling and induration decreased	Replaced	Good	None
10	M.F. 33 F	Abd. wall fistule	Moderate	DKB 400mg/day Poor	200mg × 3	8	No growth	(-)	Fever and purulent discharge persisted	—	Poor	None
11	M.K. 25 F	Felon	Mild	—	200mg × 2	5	<i>S. aureus</i>	(-)	Pain and redness disappeared	Eradicated	Good	None
12	F.S. 60 F	Carbuncle (Sacral region)	Moderate	—	200mg × 3	8	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	On the 8th day induration and swelling decreased	Decreased	Fair	None

Table 2 Laboratory findings before and after treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (K-U)	GPT (K-U)	Al-P (K.A.-U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	340	10.5	30.5	9,800	23.8	35	23	13.1	10	0.7
	A	337	10.6	31.0	7,200		33	25	15.5	10	0.7
2	B	372	11.4	35.5	6,700	36.3	16	18	5.9	13	0.8
	A	404	12.4	39.0	6,200	27.9	21	21	4.8	14	0.9
3	B	326	10.9	33.0	5,800	21.6	20	38	22.9	12	0.6
	A	319	10.7	32.0	6,400	26.5	18	18	11.0	16	0.7
4	B	337	11.0	34.0	7,400		60	32	5.9	10	0.6
	A	349	11.5	35.0	5,800	18.1	49	39	6.4	10	0.5
5	B	442	12.6	39.5	12,000	12.7	15	18	6.2		
	A	420	11.9	37.0	4,600	30.8	19	19	5.6		
6	B	361	11.5	35.0	14,600	5.1	49	25	10.3	26	1.4
	A	398	12.7	39.0	11,800	11.0	49	30	12.2	19	1.2
7	B	398	12.3	38.5	6,900	24.5	78	117	20.7	19	0.5
	A	404	12.7	39.0	6,100	24.8	70	140	18.0	18	0.6
8	B	341	10.3	31.0	11,900	58.2	15	13	8.0	20	0.8
	A	338	10.1	30.5	10,000	49.2	16	14	10.2	21	1.0
9	B	423	11.3	36.0	9,500	41.2	35	23	13.8	12	0.8
	A	433	11.9	36.5	7,100	29.3	22	11	9.0	6	0.8
10	B	387	11.0	33.0	5,800	18.6	12	8	6.4	13	0.6
	A	412	11.4	34.5	4,800	15.7	19	13	6.3	18	0.8
11	B	416	11.6	36.9	5,400	18.6	13	16	5.7	14	0.7
	A										
12	B	422	12.0	38.0	4,300	19.4	177	145	18.1	9	0.4
	A	430	11.8	37.5	4,100	23.5	12	8	7.4	11	0.4

B : Before A : After

症例4は十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎の術後、手術創の遷延治癒があり約1ヵ月を経過するも創からの分泌が続き、*S. aureus*と*K. pneumoniae*を認め本剤を使用した。4日目には腫脹、硬結、分泌量ともに減少を認め、7日目菌は陰性化した。有効と判定した。

症例5は鼠径ヘルニア根治術後、創より膿性分泌物があり、腫脹発赤も認め本剤を投与した。本剤投与開始後4日目に分泌物量減少し、腫脹、発赤とも改善された。起炎菌は検出し得なかったため細菌学的効果は不明であるが臨床的には有効と認めた。

症例6は食道再建術後の菌血症の症例である。右開胸食道再建術後約3週間経過するも38°C台の発熱が続き、動脈血から*S. aureus*、*S. faecalis*を検出し、本剤1回300mgを粉末として1日3回栄養チューブから腸管内に注入投与した。投与日数13日で発熱の状態、創よりの分泌物量も改善されなかった。白血球数は14,600が11,800と軽度減少をみたのみで、細菌学的には動脈血中から検出した*S. aureus*は消失したが*S. faecalis*は依

然存続し総合的に無効と判定した。

症例7は胆石症のため胆嚢摘出、総胆管切開ドレーナージ施行後、ドレンからの胆汁に軽度の混濁を認め*K. oxytoca*、*P.morganii*を検出した胆管炎例であった。本剤の投与によって*K. oxytoca*は消失し*P.morganii*は減少したが新たに*P. aeruginosa*を認めるようになった。臨床的には白血球減少、胆汁の清浄化を認め有効とした。

症例8は総胆管結石による閉塞性黄疸例で、術創からの膿性分泌と発熱が続いたため本剤を使用した。分泌物から*K. pneumoniae*を検出していたが除菌された他、創部の発赤、熱感とも5日目にはほぼ軽快し有効と判定した。

症例9は肝硬変、食道静脈瘤のため食道離断を行ったあと開胸創部の感染を来したものである。分泌液量は次第に減少し、局所の腫脹、硬結とも改善された。細菌学的には、*γ-Streptococcus*、*E. aerogenes*ともに消失し*Candida*が検出されるに至った。有効と判定した。

症例10は難治性腹壁瘻孔で、昭和55年他医で胆嚢摘出術を受けたあと昭和56年創部に瘻孔を形成し、以後分泌が続き、のち瘻孔切除を受けたが再発をくり返し、膿性分泌、発熱を続ける極めて難治の症例で、本剤使用8日間で状態は全く変化せず無効とした。使用前後に細菌を検出しなかった。

症例11は右第一趾の皮下瘻疽で外来投与例である。膿から *S. aureus* を検出したが、5日間の使用で治癒に向かった有効例である。

症例12は仙骨部カルブンケルの症例で、くも膜下出血のため内科に入院中仙骨部に発赤、腫脹を来し、多発性膿栓形成を来した。本剤8日間の使用で *S. aureus* は減少し、腫脹硬結、排膿ともやや改善傾向がみられた。やや有効と判定した。

副 作 用

本剤投与中に副作用と思われる症状を呈したものはみられなかった。本剤投与前後の生化学的検査値を Table 2 に示す。GOT, GPT, AI-P などに異常値を示した症例7は胆石症術後の胆管炎例で、原疾患による異常値と考えられ、その後胆管炎の軽快とともに正常値に復した。本剤の影響とは考えていない。

考 察

今回新たに開発されたオキサジン系の合成抗菌剤 DL-8280 を外科的感染症に使用した。症例は成人12例で、術後創感染7例、胆管炎1例、難治性腹壁瘻孔1

例、軟部組織感染2例、菌血症1例であった。創感染7例中、起炎菌を検出したのは4例で *S. aureus*, *γ-Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes* 各1株, *K. pneumoniae* 2株であった。そのうち除菌されたのは *S. aureus*, *γ-Streptococcus*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* の各株で、*P. aeruginosa* は不変であった。総合的には、7例中6例に有効であった。その他、胆管炎例は *K. oxytoca* は除菌されたが *P. morganii* は残存し、新たに *P. aeruginosa* を検出するようになったが、総合的には有効であった。また菌血症の症例は1日量900mgを投与したが *S. faecalis* は残存し臨床症状も好転しなかった。また難治性腹壁瘻孔例に対しては無効であり、軟部組織感染の2例はいずれも *S. aureus* を検出したが、瘻疽例は除菌され有効、仙骨部カルブンケル例は菌数の減少を認めやや有効であった。全体では、12例中有効以上は8例(66.7%)で、外科的感染症に対して有効な薬剤であると考えられた。また、見るべき副作用もなく、胆管炎例で GOT, GPT, AI-P などが高値を示したが、使用前から高値であり原疾患の影響によるものと考えている。

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

CLINICAL EVALUATION OF DL-8280 IN SURGICAL INFECTIONS

HIROSHI YAMAMOTO, KIYOSHI KOHARA and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Fukuoka University

DL-8280, a new synthetic agent, was investigated on its clinical and bacteriological effect.

DL-8280 was given by oral administration to twelve patients with surgical infections.

S. aureus (3 strains), *γ-Streptococcus* (1), *K. pneumoniae* (2), *K. oxytoca* (2), and *E. aerogenes* (1) were eradicated. *S. faecalis* (1), *P. aeruginosa* (1), *P. morganii* (1) and *S. aureus* (1) were persisted.

Clinical response was good in 8, fair in 2 and poor in 2 cases. Clinical efficacy rate was 66.7%.

No side effect was observed, and no marked adverse reaction was noted.