

DL-8280 の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・柏倉 高・国保健太郎・高瀬幸子・野島美知夫

順天堂大学産婦人科

江東病院産婦人科

新合成抗菌剤 DL-8280 について、基礎実験として、抗菌力試験をはじめ、経胎盤移行、乳汁内、性器内移行を検討するほか、産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行った。

性器、尿路、化膿巣由来の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* を用いて抗菌力試験を行い、本剤は MLX, NA に比べ抗菌活性は一段と強く、特に *S. aureus* に対する感受性効果は NFLX より優ることが判明した。

本剤の経胎盤移行については、母体血濃度の 80% 以上の臍帯血濃度を示すものがあり、羊水中への移行も認められる。また、乳汁内移行や性器組織内移行も立証することができた。

臨床応用として性器、尿路の感染症 33 例に使用し、有効率 90.9% の結果を得た。その内訳は、主としてグラム陰性桿菌を起炎菌とする尿路感染症では 17 例全例有効、骨盤内感染症では 9 例中 8 例、外生殖器感染症では 4 例中 3 例、その他の感染症（腹壁膿瘍、産褥乳腺炎など）では 3 例中 2 例が有効であった。骨盤内感染症のうち淋菌性頸管炎の 2 例はいずれも本剤で有効であった。副作用には特記すべきものを認めていない。

産婦人科領域における性器および尿路感染症では、近年耐性グラム陰性桿菌感染症が主要な位置をしめており、現在まで数多くの治療薬剤が登場しているが、合成抗菌剤もこのなかの一群である。このグループはピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、たとえば、ナリジクス酸 (NA)、ピロミド酸 (PA)、ピベミド酸 (PPA)、ミロキサシン (MLX)、シノキサシン (CINX)、ノフロキサシン (NFLX) があるが、第一製薬で開発された DL-8280 は最も新しい同系の合成経口抗菌剤である。本剤は従来の同系薬剤に比し、*in vitro* の抗菌力が一層強まり、緑膿菌、セラチア、バクテロイデスを含むグラム陰性菌やグラム陽性菌に対して、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、なかでもグラム陽性菌に、他の同系薬剤より抗菌力の優れている点が特長とされている¹⁾。本剤はまた毒性も低く安全性の高い薬剤で経口投与でよく吸収され、各種組織への移行も良好で、ほとんど代謝を受けず大部分は未変化体のまま尿中に排泄される。今回我々は、本剤について、臨床由来各種細菌に対する抗菌力試験、投与後の性器内移行などの基礎実験を行うとともに、産婦人科領域における尿路感染症を中心とする感染症に対する臨床応用を試みたので、その成績を報告する。

I. 基礎実験

1. 抗菌力

産婦人科領域の性器（子宮、膣）、尿路および化膿巣由来の *E. coli* 23 株、*K. pneumoniae* 18 株、*P. mirabilis* 12 株、*S. marcescens* 8 株、*Enterobacter* 8 株、*P. aeruginosa* 12 株および *S. aureus* 22 株を用い、DL-8280 の抗菌力試験を寒天平板希釈法により行い、MIC

を測定し、NFLX, MLX, NA と比較した。なお、測定法は日本化学療法学会標準法に準じて行い、接種菌量は 100 倍希釈とした (Table 1)。

1) *E. coli*

23 株における本剤の MIC はほとんどの株が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、NFLX とほぼ類似した成績である。一方、MLX では 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に感受性の分布がみられ、さらに NA では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に感受性の peak があり、本剤に比べると *in vitro* の抗菌活性は弱い。

2) *K. pneumoniae*

18 株における本剤の感受性分布は NFLX とほぼ同様で、0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、MLX, NA における MIC の peak 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に比べて、抗菌力が 4~5 段階優れていることがうかがわれた。

3) *P. mirabilis*

本剤の MIC は大部分が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、NFLX と同様の抗菌作用を示し、MLX, NA に比べ抗菌力が優れている。

4) *S. marcescens*

本剤は 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に感受性の分布がみられ、NFLX とほぼ同等の MIC を示すが、MLX, NA に比べて、感受性効果は高い。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Organisms	Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i>	DL-8280	23	11	10	2									
	NFLX	23	11	9	3									
	MLX	23			4	12	3	2	1	1				
	NA	23						2	16	4	1			
<i>Klebsiella</i>	DL-8280	18	2	6	6	2	1	1						
	NFLX	18	2	6	8	1	1							
	MLX	18				7	5	4	1		1			
	NA	18							6	8	2	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	DL-8080	12	2	5	4		1							
	NFLX	12	4	4	3	1								
	MLX	12				11		1						
	NA	12							5	6	1			
<i>S. marcescens</i>	DL-8280	8			1	3	2		1		1			
	NFLX	8			2	2	1	1		2				
	MLX	8					2	4	1			1		
	NA	8							3	1				4
<i>Enterobacter</i>	DL-8280	8	1	4	2		1							
	NFLX	8		5	2		1							
	MLX	8					6		1		1			
	NA	8							3	3	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	NL-8280	12				1	6	3	2					
	NFLX	12				5	4	2	1					
	MLX	12									3	5	1	3
	NA	12										2		10
<i>S. aureus</i>	DL-8280	22			9	13								
	NFLX	22					10	8	4					
	MLX	22							3	12	6	1		
	NA	22										8	8	6

($\times 100$)

Table 2 Transference of DL-8280 into maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid

(200mg)						
No.	Case	Gestation weeks	Time after administration	Maternal serum	Umbilical cord serum	Amniotic fluid
1	R. I.	41	30'	<0.10	<0.10	<0.10
2	H.S.	37	1'	<0.10	<0.10	<0.10
3	M.F.	42	1' 17'	0.57	0.31	<0.10
4	Y.W.	42	1' 20'	1.67	1.46	
5	N.S.	38	2' 40'	1.86	1.74	1.33
6	T.K.	39	3' 25'	2.68	2.25	1.05
7	Y.S.	37	3' 40'	1.73	1.66	
8	K.M.	40	3' 40'	2.01	1.79	2.80
9	M.S.	41	4' 15'	1.52	1.13	0.88
10	M.N.	40	6'	<0.10	<0.10	0.50
11	N.U.	40	6' 15'	1.55	1.49	39.8
($\mu\text{g/ml}$)						

5) *Enterobacter*

8株の検査であるが、うち7株で本剤のMICはNFLXと同じく0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、MLX, NAより数段階MICが低い。

6) *P. aeruginosa*

12株の検査では、本剤のMICは大部分が0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、NFLXと同じく他のMLX, NAに比べて際立った抗菌力を本菌に対して示している。

7) *S. aureus*

22株に対する本剤のMICは0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、NFLXの感受性分布0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$, MLXの感受性分布3.12~25 $\mu\text{g/ml}$, NAにおける25~ \geq 100 $\mu\text{g/ml}$ に比べて、本菌に対するMICは一段と低い結果が得られた。

以上、DL-8280の抗菌力をNFLX, MLX, NAと比べた場合、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*に対し本剤の抗菌力はNFLXと類似し、MLX, NAに比べ*in vitro*の抗菌活性が一段と強く、グラム陽性菌である*S. aureus*においては他の3剤より抗菌力が優れている点が立証された。

2. 経胎盤移行

DL-8280 200 mg 1回経口投与後の経胎盤移行を*E. coli* Kp株を検定菌とする薄層平板ディスク法で測定した。なお、標準液希釈には1/15 M 磷酸緩衝液(pH 7.0)

を使用した。対象は妊娠37~42週の産婦11例で、分娩前本剤200 mgを経口投与し、胎児娩出時の臍帯血、羊水、母体血を採取し、移行濃度を検討した。なお、以上の11例の内訳は9例が正常分娩例、2例が帝王切開施行例である。材料採取までの時間は投与後30分~6時間15分であり、本剤の臍帯血中への移行は極めて良好で、なかには例外もあるが、1時間以降、臍帯血中へは母体血中濃度の約80%の濃度移行が認められている。羊水中へは約1時間前後では、移行はほとんど認められないが、その後ばらつきはみられるものの、本剤の移行が証明されており、高濃度(39.8 $\mu\text{g/ml}$)を示す例(症例11)も経験している(Table 2)。

3. 乳汁内移行

産褥3~7日の妊婦6例について、本剤の乳汁内移行を検討した。すなわち、200 mg 1回投与後1, 3, 6時間後に乳汁を採取し、上記の方法で、移行濃度を測定した。成績はTable 3に示すとおり、本剤は乳汁中によく移行し(最高約2.0 $\mu\text{g/ml}$)、1時間後で移行の認められるものがあり、3時間後の移行濃度が高く、6時間後には濃度がそれより低下する傾向がみられた。

4. 性器内移行

子宮筋腫患者の手術前にDL-8280 200 mgを1回経口投与し、剔出性器の臓器内濃度と子宮動脈血、肘静脈血濃度を上記の方法で測定した。対象は2例で材料採取までの時間は、1時間40分と2時間40分である。成績は

Table 3 Transference of DL-8280 into mother's milk

No.	Case	Days after delivery	Time after administration		
			1'	3'	6'
1	K.M.	3	1.33	2.01	0.83
2	M.S.	4	<0.10	1.38	0.95
3	Y.S.	5	0.13	1.90	0.96
4	T.K.	5	<0.10	0.38	1.75
5	M.F.	6	<0.10	1.40	0.87
6	M.S.	7	0.71	1.90	1.71

(200mg)
($\mu\text{g/ml}$)

Table 4 のとおりで、子宮動脈血、肘静脈血濃度は2例ともほぼ一致し、0.60~0.86 $\mu\text{g/ml}$ を示すほか、子宮腔部、子宮筋層、子宮内膜、卵巣、卵管への本剤の移行は平均1 $\mu\text{g/ml}$ 前後 (0.70~1.4 $\mu\text{g/ml}$) とかなり速やかであった。ただ、例数が少ないため、性器材料別の特徴や差を指摘することはできなかった。

II. 臨床試験

DL-8280 を産婦人科領域の臨床応用として、尿路感染症17例、骨盤内感染症、外性器感染症など16例計33例に使用した。投与方法は経口投与で、1日量の内訳は150mg (分3) 15例、200mg (分2) 9例、300mg (分3) 8例、400mg (分2) 1例となり、投与日数は4~7日間である。臨床成績の一覧を Table 5, Table 6 に示した。

1. 尿路感染症 (Table 5)

本剤を尿路感染症17例に使用した。対象は産褥腎盂腎炎1例と急性単純性膀胱炎16例である。投与量は1日量を3群に分け、1日150mg 分3投与8例、200mg 分2投与6例、300mg 分3投与3例とし、4~7日間投与し、投与総量は600~2,100mg である。起炎菌は *E. coli* 14例、*K. pneumoniae* 1例、*S. epidermidis* 2例で、1例 (症例15: $8.9 \times 10^4/\text{ml}$) を除き初回に尿中菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上証明されている。臨床効果の判定は尿中細菌の消失、自覚症状の消失・改善、膿尿 (尿沈渣所見) をもとに下し、尿中細菌の消失と自・他覚所見の消失をみたものを有効とした。以上の急性尿路感染症の成績は、腎盂腎炎の1例 (症例1) は有効、膀胱炎での16例は全例有効で、全例に起炎菌の消失、自覚症状の消失、膿尿の正常化をみた。以上の急性単純性膀胱炎のうち、本剤3日投与後の臨床効果をUTI薬効評価基準にあてはめて検討し得た7例 (症例3, 4, 5, 8, 12, 14, 15)

Table 4 Transference of DL-8280 into genital organ tissue

Case No.	Time after administration		
	1	2	
	1'40'	2'40'	
A. uterina	0.86	0.60	
V. cubitus	0.87	0.60	
Uterine	Portio	1.00	0.70
	Endometrium	1.40	0.85
	Myometrium	1.00	0.75
Oviduct	0.70	<0.50	
Ovary	<1.00	0.80	

(200mg)
($\mu\text{g/ml}$ or g)

でみると、全例が著効 (症状消失、細菌尿陰性化、膿尿正常化) と判定できた。

2. 骨盤内感染症 (Table 6, 症例1~9)

子宮内膜炎4例、子宮付属器炎3例、淋菌性頸管炎 (頸管淋) 2例計9例に本剤を使用した。1日投与量は150~400mg (分2~3)、投与日数は4~6日である。効果判定基準は本剤投与により、主要自・他覚所見が3日以内に消失したものを著効 (++)、主要自・他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒した場合を有効 (+) とし、3日以内に改善の徴候が認められないものを無効 (-) とした。以上の成績は子宮内膜炎では4例中、1例著効、3例有効と全例に本剤の効果が認められ子宮付属器炎3例では著効1例、有効1例、無効1例となり、*N. gonorrhoeae* による頸管炎では著効1例、有効1例と2例とも本剤の効果が認められた。なお、子宮内膜炎、子宮付属器炎では菌検索が不能であったが、著効例では

Table 5 Clinical effect of DL-8280 (1)

No.	Name	Age	Diagnosis	Dose			Organism		Symptom		Pyuria		Clinical effect	Side effect
				Daily (mg)	Day	Total (mg)	Before	After	Before	After	Before	After		
1	M.O.	23	Pyelonephritis (Postpartal)	300 (t.i.d.)	7	2,100	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
2	C.M.	32	Cystitis	150 (t.i.d.)	4	600	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
3	T.N.	38	Cystitis	150 (t.i.d.)	4	600	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
4	F.H.	26	Cystitis (Postpartal)	150 (t.i.d.)	5	750	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
5	N.H.	71	Cystitis	150 (t.i.d.)	5	750	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
6	K.N.	49	Cystitis	200 (b.i.d.)	4	800	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
7	Y.N.	24	Cystitis	200 (b.i.d.)	4	800	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
8	K.K.	68	Cystitis	300 (t.i.d.)	5	1,500	<i>Klebsiella</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
9	K.S.	26	Cystitis	150 (t.i.d.)	4	600	<i>S. epidermidis</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
10	Y. I.	35	Cystitis	300 (t.i.d.)	4	1,200	<i>S. epidermidis</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
11	T.H.	48	Cystitis	150 (t.i.d.)	5	750	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	±	+	-	
12	K.N.	34	Cystitis	150 (t.i.d.)	5	750	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
13	R.K.	53	Cystitis	150 (t.i.d.)	5	750	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
14	R.N.	48	Cystitis	200 (b.i.d.)	6	1,200	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	
15	S.F.	32	Cystitis	200 (b.i.d.)	6	1,200	<i>E. coli</i> 8.9 × 10 ⁴ /ml	-	+	-	+	+	-	
16	A. I.	41	Cystitis	200 (b.i.d.)	5	1,000	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	±	+	-	
17	A.K.	30	Cystitis	200 (b.i.d.)	4	800	<i>E. coli</i> > 10 ⁵ /ml	-	+	-	+	+	-	

Table 6 Clinical effect of DL-8280 (2)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organism	Dose		Note	Clinical effect	Side effect
					Daily (mg)	Total (mg)			
1	Y. A.	26	Endometritis		200 (b.i.d.)	4	800 Lower abdominal pain \> Tenderness of uterus \>	+	-
2	Y. E.	38	Endometritis		150 (t.i.d.)	5	750 Lower abdominal pain \> Tenderness of uterus \> Leukorrhea \>	+	-
3	H. Y.	29	Endometritis		300 (t.i.d.)	5	1,500 Lower abdominal pain \> Tenderness of uterus \> WBC 12,400→8,600	+	-
4	E. O.	30	Endometritis		300 (t.i.d.)	4	1,200 Lower abdominal pain \> Tenderness of uterus \>	+	-
5	K. U.	44	Adnexitis Endometritis	<i>E. coli</i>	150 (t.i.d.)	6	900 Lower abdominal pain \> Fever \> Tenderness of r-adnexa \> WBC 9,800→7,200	+	-
6	C. M.	25	r-Adnexitis		300 (t.i.d.)	6	1,800 Lower abdominal pain \> Fever \> Tenderness of r-adnexa \> WBC 9,800→7,200	+	-
7	M. H.	39	r-Adnexitis		300 (t.i.d.)	6	1,800 Lower abdominal pain → Fever → Tenderness of adnexa → WBC 12,800→10,600	-	-
8	Y. N.	16	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i>	400 (b.i.d.)	6	2,400 Leukorrhea \> After 2 days organism (-)	+	-
9	Y. O.	47	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i>	300 (t.i.d.)	5	1,500 Leukorrhea \> After 3 days organism (-) Finding of urine sediment (-) Myoma uteri	+	-
10	R. S.	51	Bartholin's gland abscess	<i>E. coli</i> (+) Anaerobic GPR (+)	150 (t.i.d.)	4	600 Redness → Pain → Forming abscess Incision	-	-
11	N. K.	43	Vulva abscess	β -Streptococcus	150 (t.i.d.)	4	600 Redness \> Pain \> Incision	+	-
12	S. M.	40	Vulva abscess	<i>Bacteroides</i> (H) <i>S. faecalis</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	150 (t.i.d.)	7	1,050 Redness \> Swelling \> Incision	+	-
13	Y. O.	23	Vulva abscess	<i>S. aureus</i>	150 (t.i.d.)	5	750 Redness \> Pain \> Incision	+	-
14	Y. Y.	46	Abdominal wall abscess	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+) <i>Bacteroides</i> (H)	200 (b.i.d.)	6	1,200 Forming abscess Incision	+	-
15	Y. O.	30	Periurethral abscess	<i>Peptococcus</i> (+) <i>Peptostreptococcus</i> (+)	200 (b.i.d.)	4	800 Incision	+	-
16	N. N.	25	l-Puerperal mastitis		150 (t.i.d.)	5	750 Fever → Mastodynia → Forming abscess	-	-

本剤投与後、発熱、下腹痛や子宮体部、子宮付属器の圧痛、抵抗などの自・他覚所見の速やかな消失、改善を見た。また、淋菌性頸管炎では1日投与量を今回300 mg, 400 mg と他の対象疾患に比べて増量したが、2例とも投与2～3日目の頸管内培養で *N. gonorrhoeae* の陰性化を見た。

3. 外性器感染症 (Table 6 症例 10～13)

再発を繰り返すバルトリン腺膿瘍および3例の外陰膿瘍計4例に本剤を使用した。1日投与量は150 mg (分3)、投与日数は4～7日である。成績は外陰膿瘍の3例は全例に小切開を併用し、本剤有効と判定したが、バルトリン腺膿瘍は始め発赤、腫脹のバルトリン腺炎の状態で、本剤の投与を4日間行ったが、漸次膿瘍を形成したため無効と判定し、切開を行った(膿瘍より *E. coli* と嫌気性グラム陽性桿菌分離)。有効例の外陰膿瘍よりの分離菌は *S. aureus*, β -*Streptococcus* ならびに *Bacteroides* を主とした複数菌である。

4. その他 (Table 6, 症例 14～16)

嫌気性菌を主に分離した腹壁膿瘍(症例14)、尿道周囲膿瘍(症例15)は本剤1日200 mg (分2)投与を切開と併用し、有効であった。症例16の産褥乳腺炎は本剤投与中、発熱持続し、乳房の発赤、腫脹が増大し、膿瘍化をみるに至った。無効と判定し、切開に至った。

5. 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると、尿路感染症17例は全例有効、子宮内膜炎4例はいずれも有効(著効1例を含む)、子宮付属器炎3例は2例有効(著効1例を含む)、1例無効、淋菌性頸管炎2例はすべて有効(著効1例を含む)、外性器感染症(外陰膿瘍、バルトリン腺膿瘍)4例は3例有効、1例無効、その他の感染症として腹壁膿瘍、尿道周囲膿瘍は有効であったが、産褥乳腺炎の1例は無効であった。これらを総括した全症例33例中、有効(著効を含む)30例、無効3例で有効率90.9%の結果であった。なお、大部分 *E. coli* を起炎菌とする尿路感染症17例で全例に本剤の臨床効果と細菌消失効果が認められたことは対象がほとんど外来における急性単純性膀胱炎患者であるためであろう。

6. 副作用

本剤の経口投与による胃腸症状などの副作用は認められていない。一部の症例で投与前後の肝機能(S-GOT, S-GPT)、腎機能(BUN, 尿蛋白)を検討したが、特に異常所見を認めなかった。

III. 考 案

近年、ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発には目覚ましいものがあり、1962年のナリジクス酸(NA)の合成以来、グラム陰性桿菌に抗菌作用を発揮する抗菌剤

として、類似化合物の研究が進み、ピロミド酸(PA)につき、ピペミド酸(PPA)、ミロキサシン(MLX)²⁾では緑膿菌にまで抗菌スペクトルが拡大し、さらに最近には抗菌活性が一段と鋭くなったノルフロキサシン(NFLX)²⁾につき、本剤の出現をみるに至った。これをセフェム剤の世代分類にならって合成抗菌剤を分けてみると、NAまでを第一世代、MLX, CINXまでを第二世代とすれば、本剤とNFLXは緑膿菌、セラチア、嫌気性菌を含めたグラム陰性菌ならびにグラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと殺菌性を有し、その抗菌力は第三世代セフェム剤に匹敵し、第三世代の合成抗菌剤といえることができよう。

我々は、性器感染症および尿路感染症の主要な起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などの臨床分離グラム陰性桿菌に対して、本剤がNA, MLXより優れた抗菌力を有することを立証できた。ことに、緑膿菌(*P. aeruginosa*)に対する強い抗菌作用を指摘できるが、*S. aureus* に対しても他剤と比較して、本剤の感受性効果は際立って優れたものがある。さらに、我々の臨床例では *N. gonorrhoeae* に有効であったが、報告によれば、本菌の94株中89株が0.05 μ g/ml以下で発育が阻止されている。昭和57年12月に日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム¹⁾で本剤の有用性が検討されたが、その際の集計からみても本剤の臨床分離株に対する抗菌力は強力であり、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* での80%阻止濃度はそれぞれ0.1 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, 0.1 μ g/ml, 0.78 μ g/ml, 0.1 μ g/ml, 3.12 μ g/ml, 0.39 μ g/mlであるほか、本剤は嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが立証されている。

本剤の吸収、排泄については、200 mg 1回経口投与で peak は1時間で2 μ g/ml程度であり、食事との関係では非空腹時で peak が遅れ(200 mg 投与)、血中半減期は4～5時間とされる。また、尿中排泄は6～8時間で約50%と良好で、24時間までの排泄率は約80%である。本剤の体内分布はラットの場合、腎、肝、肺への移行がよい点が指摘され、すべて血中濃度を上回る濃度がみられる。また、本剤の経胎盤移行をみると、200 mg 投与後、臍帯血中への移行が1時間以降、増加しており、また羊水中移行も証明されたが、ただ症例により、移行の様相に、多少ばらつきがみられる。そのほか、乳汁中や性器内(子宮、卵管、卵巣)組織への本剤の移行を認めることができた。

臨床成績であるが、上記の抗菌スペクトラム、体内分布、移行の特徴などから尿路感染症、骨盤内感染症、外

性器感染症などが主な対象疾患と考えられる。今回、外来患者を主とする33例に本剤を使用し、尿路感染症の17例は全例有効、子宮内感染、子宮付属器炎、外性器感染症などの16例で、有効(著効を含む)13例、無効3例の結果を得、全症例で90.9%の有効率を収めたが、経口剤という本剤の特色からみて、上記の感染症で軽症ないし中等度感染症が主な治療対象であるということができよう。

副作用については今回の治験では経験しなかった。

なお、神経芽細胞に対する毒性も報告されているが、この作用はNFLXより弱いとされている。

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) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦, 福田 勝, 鈴木正明, 清田明憲, 古谷 博: 産婦人科領域におけるAM-715の臨床応用. *Chemotherapy* 29 (S-4): 705~714, 1981
- 3) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦: 産婦人科領域におけるAB-206の臨床応用. *Chemotherapy* 26 (S-4): 365~371, 1978

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, KENTARO KOKUHO,
SACHIKO TAKASE and MICHIO NOJIMA
Department of Obstetrics and Gynecology
Juntendo University, School of Medicine

DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, was evaluated fundamentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

1. *In vitro* antibacterial activity of DL-8280 against clinically isolated *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* was far more exceeded than that of NA and MLX, and especially against *S. aureus*, it was noted that DL-8280 was more strongly active than NFLX.

2. Transference of DL-8280 into umbilical cord serum was observed and its concentration reached to above 80% of maternal serum level in most cases, and it was also observed that DL-8280 transferred into amniotic fluid.

3. DL-8280 well transferred into mother's milk and maximum level was obtained at 3 hours after administration of 200 mg.

4. In 2 cases, concentration of DL-8280 in genital organ tissues, a. uterina and v. cubitus showed about 1 $\mu\text{g/ml}$ (or g) at 1 hour 40 minutes and 2 hours 40 minutes after administration of 200 mg.

5. Seventeen patients with urinary tract infection and 16 patients with pelvic infection or external genital infection were treated with DL-8280 at the daily does of 150~400 mg for 4~7 days. The effectiveness rate was 90.9% and no side effect was observed.