

産婦人科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的研究

張 南薫・高 義光・原 豊・福田健生

野口有生・近藤秀弥・加藤 寛

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永完吾

大平総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

新しいオキサジン系合成経口抗菌剤 DL-8280 について、産婦人科領域で基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

臨床分離菌に対する抗菌力は優れており、その MIC₈₀ は *E. coli* ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus* spp. 0.10 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus*, *K. pneumoniae* 0.20 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa*, *Citrobacter* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis*, *S. faecalis* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

DL-8280 経口投与後の血清中濃度および子宮、付属器各部位の骨盤内性器組織内濃度を測定した。組織移行は良好で、200 mg 投与で性器組織内に 1.30~5.37 $\mu\text{g/g}$, 300 mg 投与で 3.99~7.80 $\mu\text{g/g}$ の濃度が移行し、主な感染起炎菌の MIC₈₀ を上まわる濃度が得られた。

産婦人科的感染症 62 例に対し、1 日 150~600 mg 経口投与で、有効率 98% の臨床効果、消失率 80% の細菌学的効果を認め、副作用はなかった。

DL-8280 は第一製薬株式会社で開発された benzoxazine 格を有する新しい合成経口抗菌剤である。

本剤はグラム陽性・陰性菌、嫌気性菌などに対し広い抗菌スペクトルを有し、抗菌力も強く、殺菌作用を発揮する。特に、グラム陽性菌に対しては、既存の同系統薬剤より抗菌力が強いなど、抗菌力の上での特徴を有する。

吸収・排泄については、投与量に比例した高い血中濃度が得られ、組織移行も良い。また、投与した量の大部分が未変化のまま尿中に排泄される¹⁾。

われわれは、本剤について、産婦人科領域で、基礎的および臨床的研究を行い、結果を得たので以下に報告する。

I. 試験管内抗菌力

1. 方法

DL-8280 の試験管内抗菌力は、産婦人科 病巣由来の臨床分離菌 10 種 97 株について、日本化学療法学会標準法により、最小発育阻止濃度 (MIC) を 10^6 接種で、NFLX, PPA, AMPC を比較薬剤として測定した。

2. 成績

S. aureus 16 株に対する DL-8280 の MIC は 94% が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、NFLX, AMPC に比較して優れている (Fig. 1)。

E. coli 27 株に対する DL-8280 の MIC は NFLX とほとんど同じで、89% は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されており、PPA よりは数管優れている (Fig. 2)。

K. pneumoniae に対する DL-8280 の MIC のピークは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にあり、NFLX と比較するとほぼ同程度かまたは DL-8280 がやや良好である (Fig. 3)。

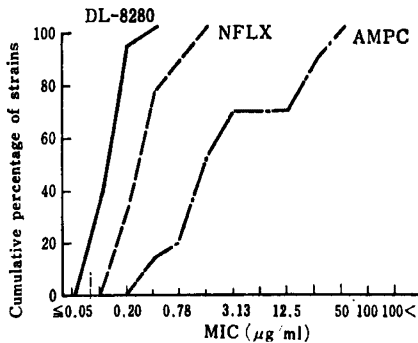
P. aeruginosa に対しては DL-8280 の MIC のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあるのに比し、NFLX はこれより 1 管低く、0.20 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。PPA よりは数段階優れた成績である (Fig. 4)。

S. epidermidis に対しては 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、*S. faecalis* に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に DL-8280 の MIC のピークがあり、それぞれ NFLX および AMPC よりも優れた抗菌力を示した (Table 1)。

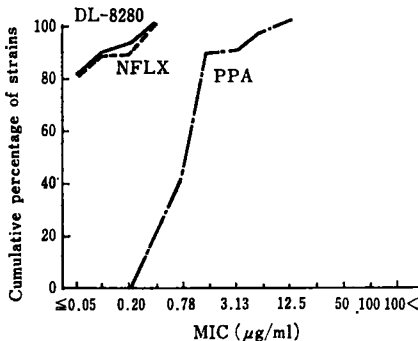
Citrobacter に対しては DL-8280 の MIC は ≤ 0.05 ~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し、NFLX より劣り、PPA よりは優れていた (Table 2)。

P. mirabilis に対しては DL-8280 の MIC は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ に集中しており、NFLX より一管高く、PPA よりは数段階優れていた (Table 2)。

P. vulgaris に対しては DL-8280 の MIC は ≤ 0.05 ~

Fig. 1 MIC distribution of DL-8280 and other antibacterial drugs against *S. aureus*

MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280	6	9	1											16
NFLX			5	7	2	2								16
AMPC				2	1	5	3			2	3			16

Fig. 2 MIC distribution of DL-8280 and other antibacterial drugs against *E. coli*

MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280	22	2	1	2										27
NFLX	22	2		3										27
PPA					11	13		2	1					27

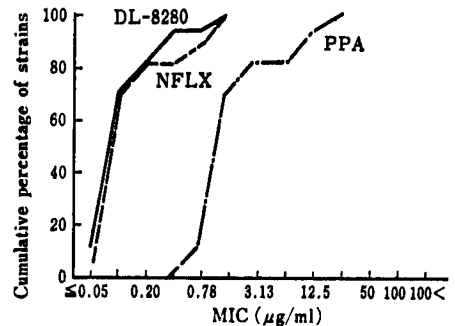
0.10 μg/ml で NFLX と同程度であるが、PPA に比し数段優れた MIC を示した (Table 2)。

S. marcescens に対しては DL-8280 の MIC は 0.78~6.25 μg/ml に分布してピークを欠き、NFLX と同程度で PPA よりは 2 段階低い MIC を示した (Table 2)。

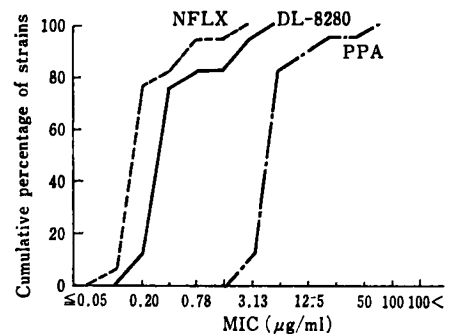
II. 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内移行濃度を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術施行患者に術前 DL-8280 200 mg または 300 mg を経口投与して、一定

Fig. 3 MIC distribution of DL-8280 and other antibacterial drugs against *K. pneumoniae*

MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280	2	10	2	2	1									17
NFLX	1	11	2		1	2								17
PPA					2	10	2		2	1				17

Fig. 4 MIC distribution of DL-8280 and other antibacterial drugs against *P. aeruginosa*

MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total
DL-8280			2	11	1		2	1						17
NFLX		1	12	1	2		1							17
PPA							2	12	1	1		1		17

時間後に臓器を摘出した。摘出までの時間は、投与後、両側子宮動脈結紮までの時間とした。同時に子宮動脈、肘静脈から採血して血清を分離し測定に供した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、-20°C に凍結保存した。測定時、秤量後 0.1 M (pH 7.0) リン酸緩衝液を加えホモジナイザーで組織乳剤となし、遠心後上清を測定に供した。

濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6051 を検定菌とするディスク法により行った。

Table 1 MIC distribution of DL-8280 and other antibacterial drugs (1)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>S. epidermidis</i>	DL-8280				2	1									3
	NFLX					3									3
	AMPC						2			1					3
<i>S. faecalis</i>	DL-8280				1	2									3
	NFLX					1	2								3
	AMPC											1	2		3

Table 2 MIC distribution of DL-8280 and other antibacterial drugs (2)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Citrobacter</i>	DL-8280	1	2		2										5
	NFLX	3	2												5
	PPA						4	1							5
<i>P. mirabilis</i>	DL-8280		3												3
	NFLX	3													3
	PPA					1	2								3
<i>P. vulgaris</i>	DL-8280	1	1												2
	NFLX	2													2
	PPA					1	1								2
<i>S. marcescens</i>	DL-8280					1	1	1	1						4
	NFLX					1	1		2						4
	PPA										1	2	1		4

Table 3 Tissue concentration of DL-8280 after administration

No.	Dose (mg)	Time after administration (hr : min)	Venous sera ($\mu\text{g/ml}$)	Uterine arterial sera ($\mu\text{g/ml}$)	Endo- metrium ($\mu\text{g/g}$)	Myo- metrium ($\mu\text{g/g}$)	Peri- metrium ($\mu\text{g/g}$)	Cervix ($\mu\text{g/g}$)	Portio ($\mu\text{g/g}$)	Tube ($\mu\text{g/g}$)	Ovary ($\mu\text{g/g}$)
1	200	1 : 45	0.94	1.20	1.55	1.30	1.40	1.30	1.55	0.90	1.25
2	200	2 : 00	3.08	2.95	4.55	4.13	3.95	3.70	3.45	3.45	3.85
3	200	2 : 45	2.55	2.96	4.15	4.85	3.95	3.95	3.00	3.35	3.55
4	200	2 : 55	3.85	4.27	5.37	4.86	5.02	3.00	4.24	4.31	
5	300	2 : 06	4.96	5.51	7.80	6.56	6.17	5.64	5.68	6.03	
6	300	2 : 10	3.99	4.99	6.48	5.77	5.52	4.68	4.42	4.71	
7	300	2 : 55	5.03	4.65	7.50	7.24	7.40	5.96	6.41	5.38	
8	300	3 : 33	3.57	3.21	4.75	4.38	4.15	4.20	3.99	5.18	

2. 成績

肘静脈血と子宮動脈血および子宮各部位、付属器の組織内濃度を Table 3 および Fig. 5, Fig. 6 に示した。肘静脈血と子宮動脈血の濃度はほぼ一致しており、そのピーク値は 200 mg 投与で静脈血 3.85 $\mu\text{g/ml}$ 、動脈血 4.27 $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg 投与でそれぞれ 5.03, 5.51 $\mu\text{g/ml}$ で、dose response が認められ、300 mg 投与群はいずれの時間でも高かった。子宮各部位の組織内濃度は 200 mg 投与で 1.30~5.37 $\mu\text{g/g}$ 、300 mg 投与で 3.99~7.80 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められ、付属器各部位では、200 mg 投与で 0.90~4.31 $\mu\text{g/g}$ 、300 mg 投与で 4.71~6.03 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められ、組織においても dose response が認められた。

骨盤内性器組織内濃度と各種臨床分離細菌の MIC₈₀ との関係を Fig. 7, Fig. 8 に示した。この図から明らかに 300 mg 投与では、組織内濃度は臨床分離株の MIC₈₀ を 3~4 時間にわたりすべての株について上回っており、200 mg 投与でもその大部分を 3 時間以上にわたりカバーすることが認められた。

III. 臨床試験

1. 対象および方法

昭和 57 年 2 月より昭和 57 年 12 月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に来院した産婦人科的感染症 62 例に使用した。そのうちわけは Table 4 に示すように、バルトリン腺膿瘍 4 例、子宮内膜炎 21 例、乳腺炎 5 例、付属器炎 4 例、外陰部膿瘍 5 例、外陰炎 2 例、頸管炎 1 例、急性単純性膀胱炎 20 例である。

投与方法は、1 日量 150~600 mg、分 2~3 とした。他の抗菌剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

臨床効果は、起炎菌の消長、自他覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、3 日以内に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自他覚症状の改善、菌の消失が明らかでないものを不明または無効とした。

細菌学的効果は、菌の消失したものは陰性化、菌量・菌種の減少は減少とし、菌種の変化したものは菌交代、変化のないものは不変とした。

3. 疾患別臨床効果 (Table 5)

バルトリン腺膿瘍の 4 例に対しては 1 日 300~400 mg 4~7 日間投与で、4 例とも有効であった。子宮内膜炎の 21 例は、4 例が単独菌感染、16 例が複数菌感染で、菌不明は 1 例であるが、本剤 1 日 300~600 mg 4~11 日間投与で、著効 2 例、有効 19 例の結果を得た。乳腺炎の 5 例はいずれも産褥性で、単独菌が 3 例、複数菌 1 例、不

明 1 例であるが、本剤 1 日 300~600 mg 4~9 日間投与で、著効 1 例、有効 4 例の結果であった。付属器炎の 4 例に対しては 1 日 300 mg 4~12 日間の投与で、全例有効であった。外陰膿瘍 5 例、外陰炎 2 例とも 1 日 300 mg 4~9 日間の投与で、外陰膿瘍は著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例、外陰炎は全例有効であった。頸管炎の 1 例は 1 日 400 mg 6 日間投与で有効であった。急性単純性膀胱炎は 20 例で、1 日量 150 mg 5 日間 5 例、200 mg 3 日間 5 例、200 mg 5 日間 1 例、同 6 日間 5 例、7 日間 2 例、9 日間 1 例、11 日間 1 例の投与であったが、著効 8 例、有効 12 例 (UTI 薬効評価基準) の結果であった。以上、8 種疾患総計 62 例に対して著効 12 例、有効 49 例、無効 1 例、有効率 98% の結果を得た。

4. 起炎菌別臨床効果 (Table 6)

単独菌感染例は 9 菌種 30 例で、著効 9 例、有効 21 例であり、複数菌感染例は 27 例で 21 菌種 63 株が検出されたが、著効 3 例、有効 23 例、無効 1 例の結果で、98% の有効率であった。

5. 疾患別細菌学的効果 (Table 7)

バルトリン腺膿瘍の 4 例中消失 3 例、不明 1 例、子宮内膜炎 21 例中消失 9 例、減少 7 例、不変 1 例、菌交代 3 例、不明 1 例、乳腺炎 5 例中消失 3 例、菌交代 1 例、不明 1 例、付属器炎 4 例中消失 2 例、菌交代 2 例、外陰膿瘍 5 例中消失 2 例、菌交代 1 例、不明 2 例、外陰炎 2 例中不変 1 例、不明 1 例、頸管炎 1 例は減少、急性単純性膀胱炎 20 例中消失 18 例、減少 1 例、菌交代 1 例の結果で、総計すると消失 37 例、減少 9 例、不変 2 例、菌交代 8 例で、消失率は 80% であった。

6. 起炎菌別細菌学的効果 (Table 8)

単独菌感染は 9 菌種 30 例で、このうち消失 25 例、減少 1 例、不変 1 例、菌交代 3 例であり、複数菌感染は 27 例で、消失が 12 例、減少 8 例、不変 1 例、菌交代 5 例、不明 1 例の結果で、消失率 65% であった。以上を総計すると、消失と菌交代を併せた消失率は 80% であった。

7. 検出菌の DL-8280 感受性分布 (Table 9)

これらの症例から検出された菌株中、DL-8280 に対する MIC を測定できたのは 60 株あるが、その分布をみると Table 9 のごとくなる。すなわち、検出頻度の最も高い *E. coli* は $\leq 0.05 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* も 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であって、保存株と同程度であった。総括すると臨床分離株の MIC₈₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

8. 副作用

本剤使用により、いわゆるアレルギー反応や胃腸障害などの副作用は全例に認めず、忍容性は良好であった。また、投与前後における臨床検査値異常変化も全例に認めなかった (Table 10)。

Fig. 5 Tissue concentration of DL-8280 after administration of 200 mg

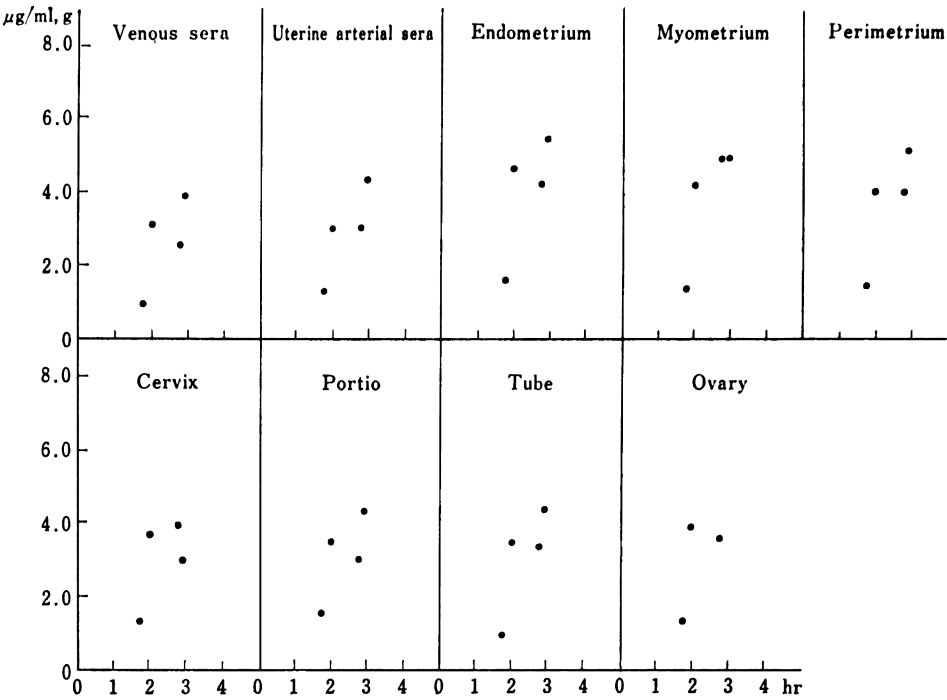


Fig. 6 Tissue concentration of DL-8280 after administration of 300 mg

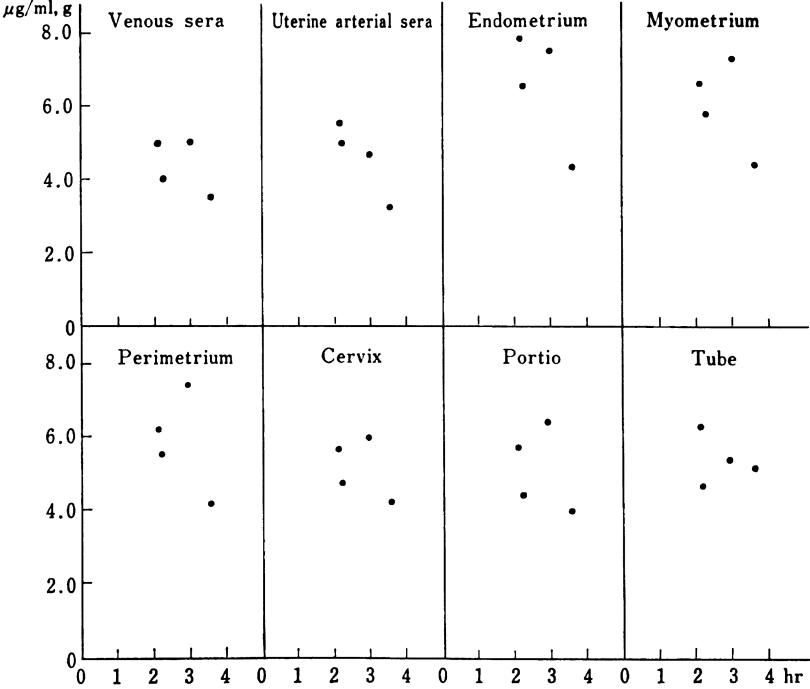


Fig. 7 Tissue concentration of DL-8280 after administration of 200 mg and MIC₈₀ of clinical isolates

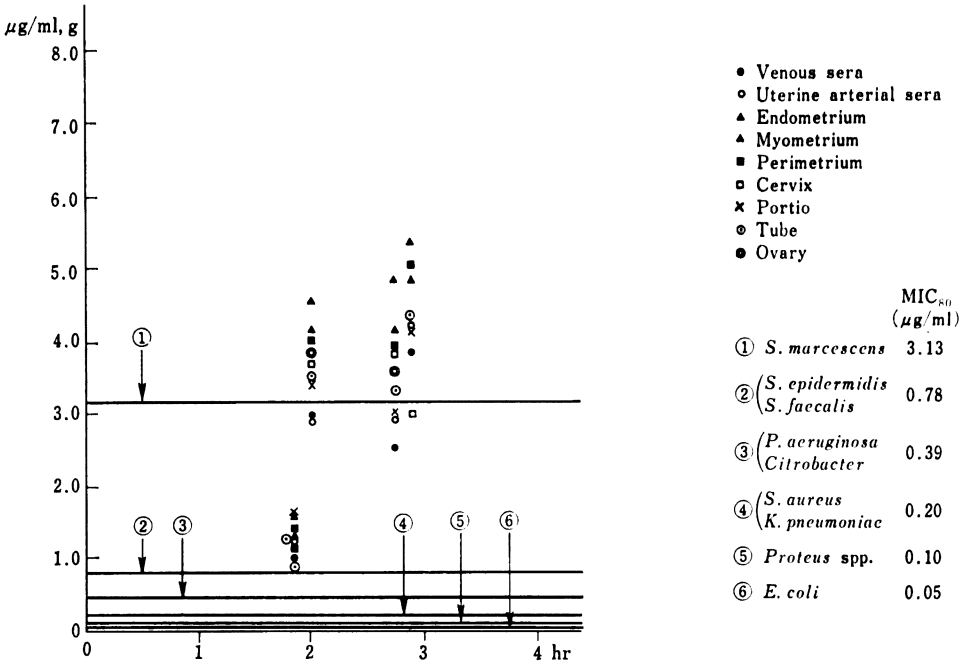


Fig. 8 Tissue concentration of DL-8280 after administration of 300 mg and MIC₈₀ of clinical isolates

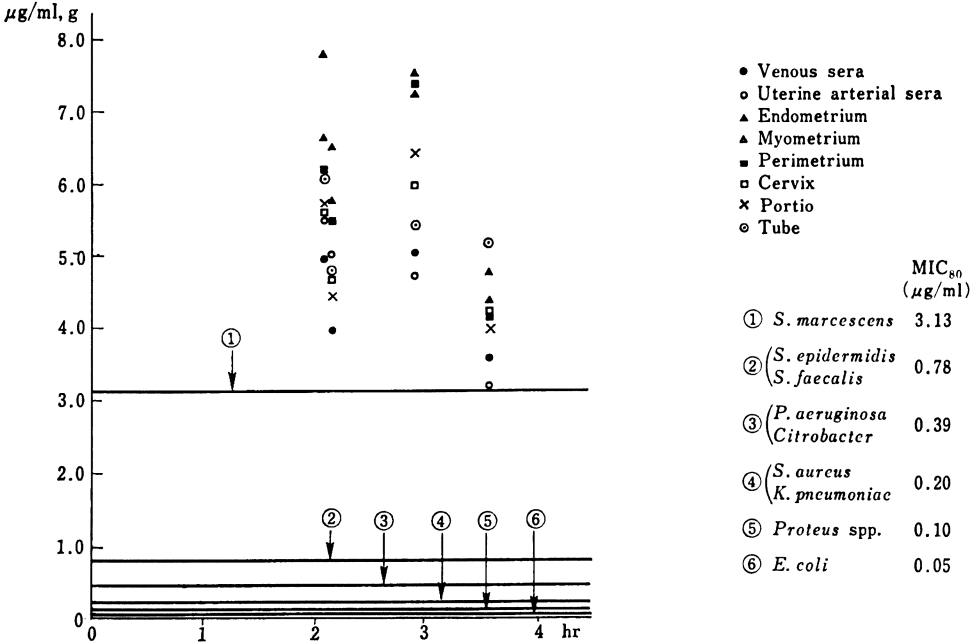


Table 4 Clinical results with DL-8280

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effect
			Daily dose (mg X)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	36	Bartholin's abscess	200 X 2	6	2.4	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Eradicated	—
2	47	Bartholin's abscess	200 X 2	7	2.8	?	Good	Obscure	—
3	47	Bartholin's abscess	100 X 3	4	1.2	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	—
4	32	Bartholin's abscess	100 X 3	4	1.2	<i>C. freundii</i> <i>S. milleri</i> <i>P. prevotii</i>	Good	Eradicated	—
5	27	Endometritis	200 X 3	6	3.6	<i>S. epidermidis</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>P. magnus</i>	Good	Suppressed	—
6	21	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>S. agalactiae</i>	Good	Eradicated	—
7	47	Endometritis	100 X 3	8	2.4	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	Good	Eradicated	—
8	32	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	Good	Eradicated	—
9	25	Endometritis	100 X 3	4	1.2	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecium</i>	Good	Eradicated	—
10	23	Endometritis	100 X 3	4	1.2	<i>S. epidermidis</i>	Excellent	Eradicated	—
11	25	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>C. diversus</i>	Good	Replaced	—
12	24	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Eradicated	—
13	20	Endometritis	100 X 3	6	1.8	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Eradicated	—
14	41	Endometritis	200 X 2	11	4.4	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. lwoffii</i>	Good	Suppressed	—
15	20	Endometritis	100 X 3	4	1.2	?	Good	Obscure	—
16	35	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>S. faecalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	Good	Suppressed	—

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effect
			Daily dose (mg X)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
17	21	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Excellent	Suppressed	—
18	25	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Suppressed	—
19	21	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>P. anaerobius</i>	Good	Replaced	—
20	25	Endometritis	100 X 3	6	1.8	<i>S. faecalis</i> <i>S. intermedius</i>	Good	Suppressed	—
21	22	Endometritis	100 X 3	4	1.2	<i>S. sanguis</i> <i>B. catarrhalis</i> <i>P. magnus</i>	Good	Persisted	—
22	29	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>S. agalactiae</i> <i>P. magnus</i>	Good	Replaced	—
23	19	Endometritis	100 X 3	5	1.5	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Suppressed	—
24	24	Endometritis	100 X 3	4	1.2	<i>S. intermedius</i>	Good	Eradicated	—
25	25	Endometritis	100 X 3	4	1.2	<i>P. anaerobius</i>	Good	Eradicated	—
26	24	Mastitis	200 X 3	9	5.4	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	—
27	32	r-Mastitis	100 X 3	8	2.4	?	Good	Obscure	—
28	31	l-Mastitis	100 X 3	4	1.2	<i>S. aureus</i>	Good	Replaced	—
29	23	l-Mastitis	100 X 3	5	1.5	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	Excellent	Eradicated	—
30	24	b-Mastitis	100 X 3	8	2.4	<i>S. epidermidis</i>	Good	Eradicated	—
31	25	l-Adnexitis	100 X 3	12	3.6	<i>S. epidermidis</i> <i>P. intermedius</i>	Good	Eradicated	—
32	25	l-Adnexitis	100 X 3	8	2.4	<i>S. epidermidis</i>	Good	Replaced	—
33	24	l-Adnexitis	100 X 3	7	2.1	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	Good	Replaced	—

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effect
			Daily dose (mg ×)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
34	32	r-Adnexitis	100 × 3	4	1.2	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
35	31	Vulvar abscess	100 × 3	6	1.8	<i>S. epidermidis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	Good	Eradicated	—
36	34	Vulvar abscess	100 × 3	6	1.8	<i>S. milleri</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	Poor	Replaced	—
37	37	Vulvar abscess	100 × 3	4	1.2	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i>	Good	Obscure	—
38	30	Vulvar abscess	100 × 3	6	1.8	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Excellent	Eradicated	—
39	25	Vulvar abscess	100 × 3	7	2.1	?	Good	Obscure	—
40	47	Vulvitis	100 × 3	7	2.1	<i>S. agalactiae</i>	Good	Persisted	—
41	39	Vulvitis	100 × 3	9	2.7	?	Good	Obscure	—
42	20	Cervicitis	200 × 2	6	2.4	<i>S. faecalis</i> <i>Peptococcus</i>	Good	Suppressed	—
43	44	Acute simple cystitis	50 × 3	5	0.75	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
44	49	Acute simple cystitis	50 × 3	5	0.75	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
45	52	Acute simple cystitis	50 × 3	5	0.75	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
46	32	Acute simple cystitis	50 × 3	5	0.75	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
47	29	Acute simple cystitis	50 × 3	5	0.75	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
48	38	Acute simple cystitis	100 × 2	3	0.6	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
49	46	Acute simple cystitis	100 × 2	3	0.6	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—
50	33	Acute simple cystitis	100 × 2	3	0.6	<i>Klebsiella</i>	Good	Replaced	—
51	28	Acute simple cystitis	100 × 2	3	0.6	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	—

Table 4 (Continued)

Case No.	Age	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms	Effect		Side effect
			Daily dose (mg X)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
52	48	Acute simple cystitis	100 X 2	3	0.6	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
53	31	Acute simple cystitis	100 X 2	5	1.0	<i>E. coli</i>	Good	Suppressed	—
54	45	Acute simple cystitis	100 X 2	6	1.2	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
55	52	Acute simple cystitis	100 X 2	6	1.2	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
56	34	Acute simple cystitis	100 X 2	6	1.2	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
57	27	Acute simple cystitis	100 X 2	6	1.2	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
58	62	Acute simple cystitis	100 X 2	6	1.2	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
59	45	Acute simple cystitis	100 X 2	7	1.4	<i>P. mirabilis</i>	Good	Eradicated	—
60	21	Acute simple cystitis	100 X 2	7	1.4	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
61	65	Acute simple cystitis	100 X 2	9	1.8	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—
62	44	Acute simple cystitis	100 X 2	11	2.2	<i>E. coli</i>	Good	Eradicated	—

Table 5 Clinical efficacy of DL-8280 classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Bartholin's abscess	4		4			100%
Endometritis	21	2	19			100%
Mastitis	5	1	4			100%
Adnexitis	4		4			100%
Vulvar abscess	5	1	3		1	80%
Vulvitis	2		2			100%
Cervicitis	1		1			100%
Acute simple cystitis	20	8	12			100%
Total	62	12	49		1	98%

Table 6 Clinical efficacy of DL-8280 classified by isolated organisms

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
<i>S. aureus</i>	2		2			100%
<i>S. epidermidis</i>	3	1	2			100%
<i>S. agalactiae</i>	2		2			100%
<i>E. coli</i>	18	8	10			100%
<i>P. mirabilis</i>	1		1			100%
<i>Klebsiella</i>	1		1			100%
<i>P. aeruginosa</i>	1		1			100%
<i>S. intermedius</i>	1		1			100%
<i>P. anaerobius</i>	1		1			100%
Mixed infection	27	3	23		1	96%
Unknown	5		5			100%
Total	62	12	49		1	98%

9. 総括

以上の臨床成績を総括すると、DL-8280 は産婦人科的感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果ともに優れ、副作用も認められなかった。

IV. 考 案

本剤は1980年に第一製薬株式会社研究所で新規に合成されたオキサジン系の合成抗菌剤である。本剤の抗菌力は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特にグラム

陽性菌には、既存の同系統薬剤より抗菌力が優れている特徴がある¹⁾。

また、ヒトに経口投与した場合、吸収は良好で、投与量に相關した血中濃度が得られ、各種組織移行も良い。尿中には90%が未変化体のまま48時間内に排泄され、蓄積性はない¹⁾。

本剤はこれらの特徴を発揮して各科領域の感染症に対し、有用な抗菌剤となることが期待される。

これらのことについて、昭和57年12月、第30回日

Table 7 Bacteriological response of DL-8280 classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Suppressed	Persisted	Replaced	Obscure	Eradication rate
Bartholin's abscess	4	3				1	100%
Endometritis	21	9	7	1	3	1	60%
Mastitis	5	3			1	1	100%
Adnexitis	4	2			2		100%
Vulvar abscess	5	2			1	2	100%
Vulvitis	2			1		1	0%
Cervicitis	1		1				0%
Acute simple cystitis	20	18	1		1		95%
Total	62	37	9	2	8	6	80%

$$\text{Eradication rate} = \frac{\text{Eradicated} + \text{Replaced}}{\text{Total} - \text{Obscure}} \times 100$$

Table 8 Bacteriological response of DL-8280 classified by isolated organisms

Organism	No. of cases	Eradicated	Suppressed	Persisted	Replaced	Obscure	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	2	1			1		100%
<i>S. epidermidis</i>	3	2			1		100%
<i>S. agalactiae</i>	2	1		1			50%
<i>E. coli</i>	18	17	1				94%
<i>P. mirabilis</i>	1	1					100%
<i>Klebsiella</i>	1				1		100%
<i>P. aeruginosa</i>	1	1					100%
<i>S. intermedius</i>	1	1					100%
<i>P. anaerobius</i>	1	1					100%
Mixed infection	27	12	8	1	5	1	65%
Unknown	5					5	
Total	62	37	9	2	8	6	80%

$$\text{Eradication rate} = \frac{\text{Eradicated} + \text{Replaced}}{\text{Total} - \text{Obscure}} \times 100$$

本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウムにおいて基礎的・臨床的研究の成果が報告され、その有用性が評価された²⁾。

われわれはこのシンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域において検討し、ここに結果を得た。

近年の産婦人科的感染症の起炎菌はグラム陰性菌と嫌

気性菌によるものが多く、しかも複数菌感染が多いことは諸家の認めるところで、われわれも同様のことを経験している^{3,4)}。しかし、グラム陽性球菌は依然として重要で、少なくとも10数パーセントを占めて、複数菌の一部であることが多い。

DL-8280は、その抗菌力の特徴からみて、産婦人科領

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>S. aureus</i>				2	1									3
<i>S. epidermidis</i>			1	1		1								3
<i>S. saprophyticus</i>				1			1							2
<i>S. faecalis</i>							5	2						7
<i>S. agalactiae</i>							1	1	3					5
<i>S. faecium</i>							1							1
<i>S. sanguis</i>									1					1
<i>E. coli</i>	1	8	2											11
<i>C. diversus</i>			1											1
<i>C. freundii</i>		1												1
<i>K. pneumoniae</i>			1	1										2
<i>E. aerogenes</i>			1											1
<i>P. aeruginosa</i>				1										1
<i>B. fragilis</i>							4	1						5
<i>B. catarrhalis</i>				1										1
<i>P. magnus</i>					2	1								3
<i>P. prevotii</i>					1									1
<i>P. asaccharolyticus</i>				1	1	1								3
<i>P. anaerobius</i>							2							2
<i>Peptococcus</i>							1							1
<i>P. intermedius</i>							1							1
<i>S. intermedius</i>							1	1						2
<i>S. milleri</i>							1		1					2
Total	1	9	6	8	5	3	18	5	5					60

域における効果は相当期待してよいものと考えられる。この点については、シンポジウムでの報告では、産婦人科領域で 93.5% の臨床効果、93.3% の細菌学的効果が報じられており、抗菌力の成績と一致したものとといえよう。

抗菌力についてわれわれの得た成績は、シンポジウムの成績とほぼ一致しており、特に婦人科領域で検出頻度の高い *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* 等は MIC₉₀ が $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、これらの点から本領域における細菌学的効果は期待してよいものといえよう。

本剤の吸収・排泄については、シンポジウムの報告では、投与後血中濃度ピークに達する時間は、空腹時投与 0.91~1.45 時間、食後投与 1.45~2.7 時間で、血中濃度半減期は空腹時投与 4.7 時間、食後投与 6.7 時間である。尿中排泄は 12 時間内に約 70% が活性のまま排泄される。また、種々の組織への移行がよいことが報じられている²⁾。子宮各部位や付属器など骨盤内婦人性器組織

への移行については、われわれの測定した成績では、組織移行は良好で濃度は高く、臨床分離菌の MIC 値を大部分において上まわっており、本剤の有用性を示す一つの根拠を明らかにしたといえる。

臨床成績については、産婦人科的感染症 62 例に対し、1 日 150~600 mg 投与で、臨床効果は 98% の有効率、細菌学的効果も 80% の消失率であった。

これはシンポジウムにおける集計成績と同傾向、同成績ということができ、抗菌力をはじめとする基礎的成績と一致しているといえよう。

副作用については、シンポジウムにおける成績では 3.5% の発現率で多くは消化器症状 (2.8%) であり、検査値異常も少ない。われわれの経験ではまったく認められなかったが、他の同系統薬剤同様の注意を要するものと考ええる。

V. む す び

新しいオキサジン系合成抗菌剤 DL-8280 について産

Table 10 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
4	Before	418	13.7	40	7,600	0	2	64	28	6	13.0	12	7	5.3	0.9	7.9	0.3	2+
	After	415	13.2	41	6,100	3	5	43	45	4	15.1	13	7	6.2	0.8	8.5	0.3	—
5	Before	413	14.1	40.7	8,500													2+
	After	410	13.9	40.0	6,500							21	10			13.0	0.7	2+
6	Before	383	11.9	36	8,300	0	1	81	10	8	15.0	19	22	4.2	0.8	10.8	0.5	2+
	After	371	11.6	37	4,600	0	0	60	39	1	17.0	14	13	3.3	0.6	8.5	0.4	—
7	Before	453	13.9	44	9,400	0	1	76	16	7	14.0	15	13	5.0	0.8	12.8	0.6	—
	After	392	12.0	37	3,700	0	3	46	47	4	24.6	15	13	4.4	0.5	10.8	0.4	2+
8	Before	389	11.1	36	8,200	2	1	71	21	5	16.0	11	8.5	3.7	0.4	8.1	0.6	4+
	After	367	11.3	37	3,900	1	0	64	30	5	13.0	9	6	3.2	0.4	13.3	0.5	—
9	Before	398	12.0	50	8,000	0	3	71	26	0	7.8	13.5	10.5	3.4	0.6	8.2	0.5	2+
	After	382	11.7	36	3,300	0	3	53	44	0	15.2	11	7	3.1	0.5	6.8	0.4	—
10	Before	383	12.8	41	12,600	0	0	87	10	3	16.5	30	29	3.4	0.5	6.7	0.5	2+
	After	349	11.6	35	3,700	1	1	53	39	6	13.4	13	11	3.9	0.5	13.5	0.3	1+
11	Before	440	13.5	44	8,300	0	0	76	23	1	19.0	12	7	3.4	0.5	8.5	0.3	1+
	After	405	12.6	39	7,900	2	4	53	41	0	12.7	13	11	5.8	0.6	14.2	0.5	—
12	Before	482	14.3		9,800						8.0	6				8.2	0.3	4+
	After	405	12.8		7,800						6.2	6				8.5	0.2	1+
13	Before				8,200					12	8.0					6.0	0.4	2+
	After				6,500				18	6.0						5.0	0.4	—
14	Before	240	8.0	23	12,600	0	0	71	25	4		23.3	11.8	6.6	3.0	11.5	0.4	2+
	After	333	10.5	37	6,700	1	1	78	19	1		24.6	9.6	7.8	3.5	10.8	1.1	1+
15	Before	404	13.5	40	8,100	0	3	69	26	2	17.6	10	6	4.3	0.4	7.8	0.4	2+
	After	404	13.9	41	4,600	0	2	59	38	1	17.8	13	8	3.8	0.4	11.0	0.5	—
16	Before	516	14.7	45	8,600	0	5	73	18	3		16	11	19.9	0.5	15.5	0.7	2+
	After	480	14.8	45	5,800	0	3	50	40	7		18	13	11.0	0.6	13.6	0.7	—
17	Before	645	14.6	42	9,900	0	3	64	30	3		21	18	5.0	0.7	13.0	0.7	2+
	After	436	13.6	41	7,600	0	2	50	42	6		21	24	6.0	—	14.0	0.9	—
18	Before	399	14.0	40	11,900	0	1	91	7	1	14.0	12	6	8.9	0.7	11.8	0.5	4+
	After	400	12.3	37	6,300	0	1	74	20	5	20.0	9	6	7.1	0.3	4.0	0.5	3+
19	Before	451	13.2	37	8,100	0	0	74	23	3	19.0	8	12	6.4	0.7	10.4	0.3	±
	After	447	13.4	38	5,700	0	4	66	26	4	18.9	7	9.5	5.5	0.9	11.5	0.3	—

Table 10 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
20	Before	348	11.7	32	10,500	0	0	87	11	2	22.7	10	8	6.1	0.9	7.0	0.4	1 +
	After	357	11.4	41	4,200	0	3	55	37	5	19.6	12	7	4.1	0.7	7.7	0.4	—
21	Before	466	14.8	44	11,100	0	7	69	23	1	22.1	16	12	5.2	0.6	9.8	0.3	—
	After	413	13.8	43	5,500	0	4	50	41	5	15.0	14	14	4.2	0.5	10.4	0.4	—
22	Before	453	13.2	38	8,300	1	3	64	27	5	23.0	19	15	9.2	0.8	11.8	0.4	±
	After	459	12.1	43	6,800	0	0	63	36	1	20.8	14	8	8.5	0.6	8.5	0.4	—
23	Before	445	15.6	47	8,800	0	0	68	28	4	18.0	16	12	6.5	0.7	8.5	0.3	±
	After	420	13.7	46	6,900	0	2	45	48	5	20.0	10	7	6.9	0.8	9.7	0.3	—
24	Before	427	14.6	44	13,000	0	0	90	8	2	14.7	12	9	2.8	0.5	5.1	0.4	3 +
	After	375	13.2	38	4,000	0	0	57	39	4	16.0	9.5	3	4.1	0.5	10.9	0.3	—
25	Before	385	12.7	41	12,800	1	0	75	20	4	12.0	7	4	4.9	0.7	10.8	0.3	1 +
	After	418	13.5	45	3,000	1	3	52	43	1	11.0	7	3.5	4.3	0.5	9.6	0.3	—
26	Before	472	13.9	39	17,900							12	8			4.0	0.7	4 +
	After	478	14.0	40	6,900							14	10			3.0	0.6	—
27	Before	394	12.0	39	10,100	1	2	87	9	1	20.6	14	7	4.0	0.2	10.7	0.4	—
	After	385	11.5	37	4,100	0	1	50	49	0	18.0	10.5	8	4.9	0.2	15.1	0.4	1 +
28	Before	446	14.7	44	8,900	1	1	57	32	9	12.0	12	10	6.7	0.8	9.3	0.5	4 +
	After	462	15.1	43	4,100	0	2	35	59	4	18.3	11	6	4.0	0.8	7.8	0.5	1 +
29	Before	443	10.6	36	14,400	0	0	83	13	4	14.0	12	11	6.7	0.4	12.4	0.3	4 +
	After	444	10.6	36	7,900	3	0	51	43	3	19.3	12	9	6.0	0.4	9.0	0.4	1 +
30	Before	431	13.8	41	8,800	0	1	62	33	4	13.4	12	10	5.4	0.4	6.2	0.3	2 +
	After	420	13.5	40	5,600	1	1	50	42	6	18.7	15	11	6.3	0.5	7.1	0.4	—
31	Before	420	14.6	43	7,700	1	1	46	47	5	15.4	12	9	3.7	0.8	11.8	0.4	±
	After	432	14.4	44	4,300	0	1	25	67	7	16.2	11	8	4.1	0.6	10.7	0.3	—
32	Before	432	14.2	43	8,400	0	1	68	25	6	15.0	7	11	6.3	0.7	10.3	0.9	1 +
	After	436	15.2	46	6,000	0	1	54	39	6	16.0	9	6	3.1	0.3	11.2	0.4	—
33	Before	415	13.5	44	8,300	1	1	75	20	3	14.2	12	16	3.6	0.3	13.5	0.4	1 +
	After	386	13.0	43	5,300	0	1	67	28	4	15.0	12	13	4.2	0.6	11.1	0.3	—
34	Before	419	12.9	40	8,600	1	1	78	16	4	19.3	12	9	3.9	0.7	11.7	0.3	1 +
	After	397	12.4	39	5,900	0	0	82	17	1	16.2	11	6	3.4	0.9	12.1	0.4	±
35	Before	411	12.9	40	9,900	0	0	81	17	2	17.5	12	7	6.5	1.0	15.6	0.3	2 +
	After	423	12.7	40	5,000	2	2	40	55	1	19.7	12	7	7.8	0.4	11.3	0.3	—

Table 10 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
36	Before	345	12.2	37	9,200	1	1	86	10	2	14.0	9	6	6.3	0.4	11.8	0.4	—
	After	360	12.1	37	8,500	0	1	69	24	6	12.1	11	6	6.1	0.7	8.4	0.4	1+
38	Before	396	13.6	39	9,600	0	0	73	26	1	12.1	14	9	7.8	0.6	14.9	0.3	1+
	After	374	12.8	38	6,200	0	2	57	38	3	13.6	12	8	6.7	0.5	13.2	0.3	—
39	Before	390	13.8	39	8,500	2	1	64	31	2	13.2	4	2.5	5.2	0.9	16.2	0.4	±
	After	338	12.5	41	6,000	0	1	35	60	4	12.5	8	1	4.0	1.2	14.1	0.2	—
40	Before	410	13.5	44	7,900	1	1	67	29	2	14.0	12	8	4.6	0.6	7.8	0.4	—
	After	410	13.4	43	5,100	0	5	56	38	1	17.4	11	6	4.3	0.8	8.4	0.5	—
41	Before	448	15.1	47	8,800	0	2	52	35	11	20.5	11	2	3.9	0.3	11.4	0.3	±
	After	435	15.5	48	7,000	0	0	58	41	1	19.3	12	3	5.2	0.4	11.6	0.3	—
43	Before	446	14.5	45	9,100	0	0	89	10	1	24.4	18	10	7.0	0.5	12.3	0.6	2+
	After	413	13.2	44	3,600	0	3	55	39	3	20.4	13	6	6.5	0.4	14.6	0.6	1+
44	Before	358	11.5	41	7,000	2	0	63	30	5	14.0	16	9	4.0	0.8	14.3	0.4	—
	After	355	11.5	41	4,900	1	0	47	46	6	16.5	13	7	3.7	0.9	15.6	0.5	—
45	Before	412	13.9	42	6,300	1	0	75	18	6	14.1	44	43	3.8	0.3	7.8	0.4	2+
	After	384	13.6	40	3,500	3	3	46	41	7	14.7	34	42	3.6	0.4	7.6	0.2	—
46	Before	408	13.2	40	8,400	0	0	67	27	6	17.0	11	11	6.4	0.7	5.4	0.3	1+
	After	418	13.0	40	6,800	0	3	59	35	3	21.4	14	6	6.4	0.6	8.6	0.2	1+
47	Before	407	13.5	40	7,700	1	2	77	15	5	16.5	10	8	6.8	0.4	9.9	0.2	1+
	After	398	13.4	40	5,800	0	1	51	41	7	15.8	12	9	6.2	0.4	8.4	0.3	—
51	Before	424	12.5	40	8,800	0	0	68	31	1		22	14	7.5	0.4	13.6		
	After	452	13.5	43	5,600	0	0	50	46	4		13	13	5.4	0.7	16.1		

婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

臨床分離菌に対する抗菌力は、グラム陽性菌、グラム陰性菌いずれに対しても優れた MIC を示し、他の同系統薬剤より良い抗菌力を示した。

性器組織内移行は良好で、1回 200 mg 経口投与で性器組織内に 1.30~5.37 $\mu\text{g/g}$ 、300 mg 投与で 3.99~7.80 $\mu\text{g/g}$ の濃度が移行し、主な感染起炎菌の MIC₈₀ を上まわる濃度が得られた。

産婦人科的感染症 62 例に対し、1日 150~600 mg 投与で有効率 98% の臨床効果、消失率 80% の細菌学的効

果を認め、副作用はなかった。

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) 出口浩一: 膺水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性. Jap. J. Antibiotics 31: 183~190, 1978
- 4) 張 南薫, 鈴木秀宜, 真井康博, 秋山敏夫, 河村英一, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における T-1982 に関する研究. Chemotherapy 30 (S-3): 869~878, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATIONS OF DL-8280 IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELD

NANKUN CHO, YOSHIMITSU KOH, YUTAKA HARA, TAKEO FUKUDA,
YUSEI NOGUCHI, HIDEYA KONDO and HIROSHI KATO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University,

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Ohira General Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

DL-8280, a new oxazine derivative synthetic antibacterial agent, was evaluated on antibacterial susceptibility, pharmacokinetics and clinical efficacy against obstetrical and gynecological infections, and the following results were obtained.

The antibacterial activity of DL-8280 was very high against clinical isolates, with the MIC₈₀ value of $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ against *Proteus* spp., 0.20 $\mu\text{g/ml}$ against *S. aureus* and *K. pneumoniae*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa* and *Citrobacter*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *S. epidermidis* and *S. faecalis* and 3.12 $\mu\text{g/ml}$ against *S. marcescens*.

Concentrations in serum and intrapelvic genital organs such as uterine and adnexal tissues were determined following oral administration. Tissue penetration of DL-8280 was found to be good, with the tissue levels of 1.30~5.37 $\mu\text{g/g}$ after administration of 200 mg and 3.99~7.80 $\mu\text{g/g}$ after administration of 300 mg.

Those tissue levels of DL-8280 exceeded the MIC₈₀ values against most causative organisms.

DL-8280 was given to 62 cases of obstetrical and gynecological infections with a daily dose of 150~600 mg and 98% of clinical efficacy and 80% of bacterial response were obtained.

No side effect was observed.