

DL-8280 の使用経験

関 賢一・林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科

各種婦人科感染症に DL-8280 を使用し、次の結果を得た。

- 1) 30 例中有効は 29 例、有効率は 96.7% であった。
- 2) *E. coli* に対する MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ が 1 株あったが、他の 6 株は $<0.025\sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* に対しては 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 3) 嘔気を示したものが 1 例、下痢、胃痛を呈したものが 1 例認められた。
- 4) 投与前後に末梢血、肝機能、腎機能検査を施行したが、本剤によると思われる変化は認められなかった。

多種の耐性菌との競合により抗生物質の開発は日進月歩の勢いで進んでいる。第一製薬株式会社で開発された DL-8280 は Fig. 1 のような benzoxazine 骨格を有する新合成経口抗菌剤で *Staphylococcus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *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、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である¹⁾²⁾。とくにグラム陽性菌には、既存の同系薬剤より抗菌力の優れている点の特長である。

今回、われわれは尿路感染症 および 種々の婦人科領域感染症

に対して本剤を使用し、その臨床効果ならびに有用性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は川崎市立川崎病院に入院中および外来通院中の患者 30 名であり、年齢は 18 歳より 77 歳にわたっている。

対象疾患は尿路感染症 15 例（急性膀胱炎 7 例、術後膀胱炎 8 例）、付属器炎 7 例、毛嚢炎 3 例、バルトリン腺膿瘍 3 例、子宮内膜炎、創部膿瘍、各 1 例の合計 30 例である。術後膀胱炎の 8 例では、治療時点においてはカテーテル留置などの処置は施していない。

投与方法は全例経口投与で、1 日 150~300 mg を 3 回分服にて服用、総投与量は 750 mg から最高 3,000 mg となっている。原則として尿路感染症には 1 回 150 mg 5 日間投与とし、その他の感染症には症状により、1 日

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



Table 1 Clinical results of DL-8280

Diagnosis	No. of cases	Effect				Side effect
		Excellent	Good	Poor	Undetermined	
Cystitis	7	4	3			1 (Nausea)
Cystitis (post surgery)	8	1	7			
Adnexitis	7		6		1	1 (Stomach pain)
Folliculitis	3		3			(Diarrhea)
Bartholin's abscess	3		3			
Endometritis (post partus)	1		1			
Wound abscess	1		1			
Total	30	5	24		1	2

Table 2 Therapeutic effects of DL-8280 in urinary tract infections

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms		Effect			Side effect	Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Species	Count* (/ml)	Clinical	Bacteriological			
1	46	41	Cystitis	150	4	600	<i>Enterobacter</i> (NA # ABPC # CEX # DKB #) (-)	>10 ⁵	Good	Eliminated	Nausea		
2	41	54	Cystitis	150	5	750	<i>E. coli</i> (NA # ABPC # CEX # DKB #) (-)	>10 ⁵	Excellent	Eliminated	-		
3	40	47	Cystitis	150	5	750	<i>E. coli</i> (NA # ABPC # CEX # DKB #) (-)	>10 ⁵	Excellent	Eliminated	-		
4	38	62	Cystitis	150	5	750	<i>E. coli</i> (NA # ABPC # CEX # DKB #) (-)	>10 ⁵	Excellent	Eliminated	-		
5	54	54	Cystitis	150	5	750	<i>E. coli</i> (NA # ABPC # CEX # DKB #) (-)	>10 ⁵	Excellent	Eliminated	-		
6	52	59	Cystitis	150	5	750	<i>P. mirabilis</i> (NA # ABPC # CEX #) <i>Micrococcus</i>	>10 ⁵ 8×10 ²	Good	Replaced	-		
7	66	55	Cystitis	150	5	750	<i>E. coli</i> (NA # ABPC # CEX # DKB #) (-)	>10 ⁵	Good	Eliminated	-		

Table 2 (Continued)

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect	Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Species	Count* (/ml)	Clinical	Bacteriological		
8	73	53	Cystitis (post surgery)	150	5	750	Enterococcus ABPC# CEX - DKB # (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	
9	42	47	Cystitis (post surgery)	150	5	750	<i>E. coli</i> NA # ABPC# CEX # (-)	> 10 ⁵	Excellent	Eliminated	-	
10	60	46	Cystitis (post surgery)	150	5	750	<i>E. coli</i> NA # ABPC# CEX # (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	
11	48	56.5	Cystitis (post surgery)	150	5	750	Enterococcus ABPC# CEX + (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	
12	49	53	Cystitis (post surgery)	150	5	750	<i>E. coli</i> NA # ABPC# CEX # DKB # (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	
13	72	79	Cystitis (post surgery)	150	5	750	<i>Klebsiella</i> NA # CEX # DKB # (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	
14	64	50	Cystitis (post surgery)	150	5	750	<i>Pseudomonas</i> ABPC - CEX - (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	
15	77	45	Cystitis (post surgery)	150	5	750	<i>E. coli</i> NA # ABPC - CEX # (-)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	-	

* + : about 100 colonies in one plate, # : about 1,000 colonies in one plate, # : over 1,000 colonies in one plate

Table 3 Therapeutic effects of DL8280 in gynecological infections

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms			Effect			Side effect	Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Species	Count* (/ml)	Clinical	Bacteriological				
16	32	46	Adnexitis	300	10	3,000	Not detected	—	Undetermined	Undetermined	—	Cul-de-sac centesis		
17	22	62	Adnexitis	300	9	2,700	(-) (-)	—	Good	Undetermined	Stomach pain Diarrhea	Ascites Cul-de-sac centesis		
18	30	65	Adnexitis	300	5	1,500	GPC GPR GNR GPR	(+) (+) (+) (+)	Good	Decreased	—	Ascites Cul-de-sac centesis		
19	18	46.5	Adnexitis	150 300	10 5	3,000	$\begin{pmatrix} \text{NA} \\ \text{ABPC} \\ \text{DKB} \end{pmatrix}$	(+)	Good	Eliminated	—	Ascites Cul-de-sac centesis		
20	24	50	Adnexitis	150	5	750	Not detected	—	Good	Undetermined	—	Cul-de-sac centesis		
21	42	46	Adnexitis	300	5	1,500	Not detected	—	Good	Undetermined	—	Cul-de-sac centesis		
22	19		Adnexitis	300	7	2,100	Not detected	—	Good	Undetermined	—			
23	54	72	Folliculitis	150	5	750	$\begin{pmatrix} \text{NA} \\ \text{ABPC} \\ \text{CEX} \end{pmatrix}$	(+)	Good	Eliminated	—			

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms		Effect		Side effect	Remarks
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Species	Count* (/ml)	Clinical	Bacteriological		
24	50	44	Folliculitis	300	5	1,500	Not detected	—	Good	Undetermined	—	
25	36	46	Folliculitis	150	5	750	<i>S. aureus</i> (—)	#	Good	Eliminated	—	Incision
26	49		Bartholin's abscess	150	5	750	<i>Enterococcus</i> (—)	+	Good	Eliminated	—	Incision
27	48		Bartholin's abscess	300	6	1,500	<i>E. coli</i> (—)	#	Good	Eliminated	—	Incision
28	54		Bartholin's abscess	300	5	1,500	Not detected (—)	—	Good	Undetermined	—	
29	36	73	Endometritis (post partus)	300	10	3,000	<i>Klebsiella</i> (—)	> 10 ⁵	Good	Eliminated	—	
							<i>Enterobacter</i> (—)	> 10 ⁵				
							<i>Serratia</i> (—)	#				
30	31	49	Wound abscess	150	10	1,500	(—)	—	Good	Undetermined	—	Incision

* + : about 100 colonies in one plate, # : about 1,000 colonies in one plate, # : over 1,000 colonies in one plate

Table 4 Sensitivity test and antibacterial activities of DL-8280 against strains isolated from clinical cases

Isolated organisms	Case No.	Isolated materials	Count* (/ml)	Sensitivity test				MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
				NA	ABPC	CEX	DKB	DL-8280		NFLX		PPA		NA	
								10^8 cells/ml	10^6 cells/ml	10^8 cells/ml	10^6 cells/ml	10^8 cells/ml	10^6 cells/ml	10^8 cells/ml	10^6 cells/ml
<i>E. coli</i>	2	Urine	$>10^5$	#	#	#	#	0.05	0.10	0.05	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>E. coli</i>	3	Urine	$>10^5$	#	#	#	#	<0.025	<0.05	<0.05	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>E. coli</i>	4	Urine	$>10^5$	#	#	#	#	1.56	25	25	50	50	200	100	100
<i>E. coli</i>	5	Urine	$>10^5$	#	#	#	#	0.10	0.10	0.05	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13
<i>E. coli</i>	10	Urine	$>10^5$	#	#	#	/	<0.025	<0.05	<0.05	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>E. coli</i>	19	Ascites	+	#	/	/	#	0.05	0.05	0.05	1.56	0.78	3.13	3.13	3.13
<i>Enterobacter</i>	1	Urine	$>10^5$	#	/	/	#	0.10	0.10	0.10	1.56	1.56	1.56	NT	NT
<i>S. aureus</i>	25	Pus	#	#	/	/	#	0.78	6.25	3.13	400	100	200	100	100
<i>Bacteroides</i>	23	Pus	+	#	#	#	#	0.10	0.10	0.05	3.13	1.56	6.25	6.25	3.13

* + : about 100 colonies in one plate, # : about 1,000 colonies in one plate, / : over 1,000 colonies in one plate, NT : not tested

150 mg または 300 mg 5 日間投与を行い、必要に応じて服用期間を延長した。

効果判定は次の基準に従い主治医判定を行った。

Excellent (著効) : 検出菌の消失および、主要自他覚症状(下腹痛、腰痛、局所痛、帯下)が3日以内に改善し、治癒したもの

Good (有効) : 主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を認めたもの、または改善治癒したが、切開などの外科的処置を施したもの

Poor (無効) : 自他覚症状が5日をすぎても改善しないもの

成績

前述の判定基準に基づいて臨床効果をまとめると Table 1 のようになる。尿路感染症においては、著効 5 例、有効 10 例と、全例にほぼ満足すべき症状の改善がみられた。またその他の婦人科疾患においても、9 例にダグラス窩穿刺、切開などの外科的処置を加えてはいるものの、付属器炎の 1 例を除き 14 例に有効であり、総合すると 30 例中 29 例、96.7% に有効であった。

細菌学的効果と臨床成績をまとめると Table 2, Table 3 のようになる。膀胱炎では全例から菌が検出されており、内訳は *E. coli* 9 例、*Enterococcus* 2 例、*Enterobacter*, *Klebsilla*, *P. mirabilis*, *Pseudomonas* 各 1 例である。なお *P. mirabilis* の例で菌交代がみられたが、他の 14 例では計 750 mg 以下の使用で菌消失をみた。菌交代のみられた例でも菌数は著明に減少し、症状からみた臨床効果は有効であった。7 例の付属器炎のうち菌の検出できたのは *E. coli* の 1 例のみであるが、この例では菌の消失がみられている。また他の疾患より検出された *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Klebsilla*, *Serratia* も計 750~3,000 mg の使用で消失または減少しており、検出菌の消失からみた細菌学的効果は菌の検出された 22 例中 20 例、90.9% に達する。

検出菌のうち、MIC 測定の出来た例を薬剤感受性と共に Table 4 に示す。*E. coli* に対しては一部 NFLX と同程度のものもあるが、ほとんどは低濃度で有効であり、PPA, NA との比較でははるかに低濃度で有効である。また *S. aureus* に対しては NFLX, PPA, NA のはるかにおよびない抗菌力を示し、*Enterobacter* に対しても NFLX, PPA より優れた抗菌力を有している。

副作用は 2 例にみられた。症例 1 は服用後 2 日目に嘔気が出現したが、3 日間の休薬により再び服用可能となった。また症例 17 は 3 日目に下痢、7 日目に胃痛を示したが、服用を中止する程ではなかった。

また可能な限り投与前後に末梢血、血沈、CRP,

Table 5 Laboratory findings before and after administration of DL-8280 (1)

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)		ESR (1hr) (mm)		CRP	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
3	451	427	10.9	10.5	33.9	32.2	6,100	3,500	23.4	23.8	24		±	—
4	438	455	12.7	13.5	38.9	41.9	11,400	9,200						
7	427	390	13.5	12.1	41.4	37.2	4,100	5,100			47	32	±	4+
9	374	403	11.9	12.3	35.4	37.4	14,000	5,300	60.8	34.7				
10	335	322	10.1	9.6	29.9	29.1	2,500	3,100	26.3	20.1	71	86		
11	331	376	9.0	10.2	28.6	33.0	8,300	4,900					6+	+
12	423	431	9.6	9.9	29.8	31.3	13,700	5,100	36.0	37.3			+	±
13	459	443	13.9	13.5	41.6	40.3	4,000	3,600	20.3	16.7			—	
14	390	406	12.0	12.3	36.6	38.9	5,800	3,900					+	±
15	367	366	11.3	11.4	33.9	34.3	5,300	4,900						
16	436	399	13.0	11.8	39.4	37.5	5,000	6,400	29.8	25.8	17	7	4+	—
17	421	462	12.7	13.8	39.3	40.8	13,500	6,400			16	17	+	±
18	422	405	10.8	9.9	34.2	32.9	9,600	7,300	29.4	28.1	45	22	4+	±
19	457	446	12.6	12.4	40.5	39.2	8,000	11,400			12	7	±	—
20	442	434	13.2	12.5	41.6	40.1	4,400	4,800	23.1	37.3	31	12	5+	+
23	393	403	12.0	12.2	37.4	38.4	6,600	5,900	20.9		15	13	±	±
24	384	374	12.2	11.8	37.3	36.5	8,400	5,100		23.5	14	9		—
26	408	435	8.1	10.1	27.1	32.1	10,200	6,400			27		±	
29	372	348	12.0	11.2	37.9	35.1	13,700	6,400	30.8	43.8			4+	±
30	381	386	11.5	11.7	36.6	37.0	5,300	5,000			31			

S-GOT, S-GPT, ALP, BUN, CRTNN など血液生化学的検査を施行した (Table 5, Table 6, Fig. 2, Fig. 3)。使用後、白血球異常値はいずれも改善し、血沈値でも異常亢進を示したものは無かった。CRP もほとんど改善しており、1例の悪化した例 (症例7) は基礎疾患に嚢胞腎のあるもので細菌学的には菌の消失を認め、臨床的には有効なものであった。肝機能低下をみた症例17は使用以前から低下のみられたものである。本剤使用後に正常値から異常化した検査値はみられなかった。

考 按

DL-8280 は幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する新合成経口抗菌剤で、従来の同系薬剤に比べ、投与量に相関したより高い血中濃度が得られ、また各種組織への移行も良好といわれている¹⁾。

今回本剤を30例の各種婦人科感染症に使用し、検出菌の消失率90.9%という強い抗菌力と96.7%という高い臨床の有効率が得られた。尿路感染症が半数を占めて

いるとはいえ、従来の抗生物質と比較しても優るとも劣らない満足すべき成績である。

臨床分離菌のMICにおいては、*E. coli* に対しては6株中5株が0.05~0.10 µg/ml とNFLXのMIC以下であり、これはPPA, NAに比べ3~4管以下の値で、*S. aureus*, *Enterobacter* に対しても同様の傾向を示しており、すぐれた臨床効果を首肯させ得るものである。

2例の副作用は経口剤服用時によくみられる悪心、胃痛、下痢であるがともに軽症であり、使用を全面的に中止する程ではなかった。臨床検査値への影響もみられず、経口剤という使用法の便宜性も含め、本剤は婦人科領域の感染症への使用に大いに期待される。

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) 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

Table 6 Laboratory findings before and after administration of DL-8280 (2)

Case No.	S-GOT (KU/ml)		S-GPT (KU/ml)		ALP (IU/ml)		Total bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)		CRTNN (mg/dl)		Electrolytes (mEq/L)						
													Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻		
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
3	10	10	4	7	111	105	0.45	0.38	13.8	12.9	0.9	0.8	140	138	3.9	4.5	106	101	
7	16	20	10	19	216	147			11.3	12.2	1.1	0.9	137	140	4.2	4.3	109	95	
8	14	12	7	6	77	87	0.68	0.48	26.5	24.5	1.4	1.6	140	139	4.0	4.2	97	101	
9	13	15	9	13	134	151	0.74	0.73	7.0	7.4	0.7	0.6	139	140	4.4	4.4	99	102	
10	20	16	0	5	98	104	0.45		10.2	7.9	0.8	0.8	142	138	3.6	3.3	103	98	
11	13	12	8	6	89	99	0.69	0.50	11.9	8.7	0.8	0.8	143	143	3.4	5.1	108	104	
12	10	13	5	6	80	74	0.56	0.30	6.6	12.6	0.7	0.7	140	140	3.7	4.4	100	100	
13	12	11	4	4	113	110	0.72	0.71	14.6	11.1	0.7	0.7	141	142	4.0	4.1	109	105	
14	16	15	10	6	104	118	0.66	0.50	10.7	13.6	0.6	0.8	141	143	3.8	4.4	106	103	
15	10		9		103		0.39		14.4		0.8		139		4.3		107		
16	30	12	15	6	64	63	0.36	0.31	36.1	13.1	0.9	0.9	139	142	4.2	4.1	102	101	
17	83	124	213	288	107	120	1.44	0.49	8.4	9.3	0.9	0.9	139	138	5.1	4.9	100	107	
18	13	18	8	9	81	76	0.40	0.10	7.5	10.2	0.6	0.7	143	142	3.9	4.2	108	110	
19	10	15	3	4	97		0.61	0.57	12.8	15.2	0.8	0.8	140	142	4.1	4.1	108	111	
20	13	14	2	7	94	95	0.49	0.40	9.6	10.7	0.9	0.8	136	141	4.0	4.8	107	103	
23	23	18	16	16	122	130	0.71	0.58	20.0	19.5	0.8	0.9	143	142	4.4	3.9	107	100	
24		18		11		70		0.30		20.4		0.8		142		3.5		100	
26	17		7		79		0.62		7.4		0.8		138		3.6		109		
29		16		6		225		0.41		18.0		0.7		139		4.9		103	
30	10		4				0.40		13.6		0.6		137		4.2		106		

Fig. 2 Laboratory findings before and after administration of DL-8280 (1)

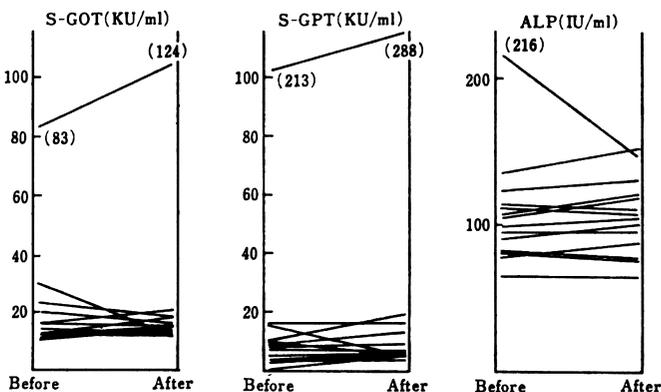
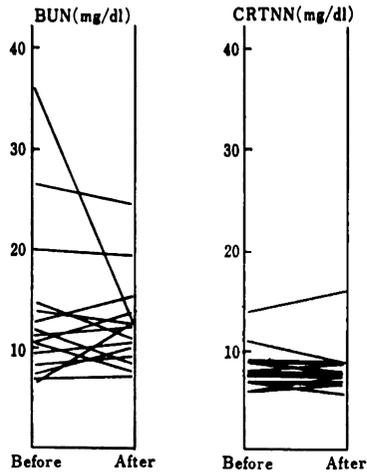


Fig. 3 Laboratory findings before and after administration of DL-8280 (2)



CLINICAL EXPERIENCE ON DL-8280

KENICHI SEKI and SHIGERU HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital

- 1) Excellent and good response were seen in 29 patients out of 30. An efficacy rate of 96.7% was obtained.
- 2) MIC against *E. coli* was between <0.025 and $0.10 \mu\text{g/ml}$ in 6 strains and $1.56 \mu\text{g/ml}$ in one strain. It was $0.78 \mu\text{g/ml}$ against *S. aureus* and $0.10 \mu\text{g/ml}$ against *Enterobacter*.
- 3) Nausea was observed in one patient and stomach pain and diarrhea was in another.
- 4) No abnormal changes were recognized on C.B.C., liver and kidney functions.