

## 産婦人科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

新しく開発されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤である DL-8280 について基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 母体血清中濃度を測定した結果、投与後 8 時間を経過しても 1.0  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示し、DL-8280 の優れた血中持続性が認められた。

2) 臍帯血清中および羊水中濃度を測定したところ、本剤はそれぞれに良好な移行性を示した。

3) 臨床的検討として婦人科感染症 13 例、尿路感染症 16 例、計 29 例に本剤投与を行った結果、著効 3 例、有効 23 例、無効 3 例となり、有効率は 89.7% と良好な成績であった。

また、細菌学的効果も良好で 33 株中 30 株が除菌可能であり、除菌率は 90.9% と高値を示した。

4) 本剤投与に起因する副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

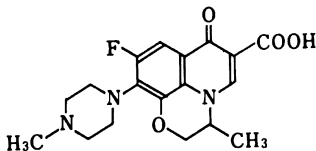
DL-8280 は、我が国で開発された新しいピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤であり、Fig. 1 に示すようにオキサジン環を有する特徴的な構造を持つ。

本剤の抗菌スペクトラムは広範囲で、*E. coli*、*Klebsiella*をはじめ、*P. aeruginosa*、*Protus* を含むグラム陰性菌のみならず、従来この系統の薬剤の弱点とされたグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示す。さらに *B. fragilis*、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus* などの嫌気性菌に対しても抗菌力を有している<sup>1)</sup>。

本剤は経口投与により、腸管から速やかに吸収され、投与後 1 時間で投与量に相関した高い血中濃度を示し、その後数時間にわたり高濃度を維持する。また、本剤は体内ではほとんど代謝を受けることなく、投与後 24 時間までに 80~90% が未変化体のまま尿中に排泄される。さらに連続投与による蓄積性も認められないという利点をも有している<sup>2)</sup>。

今回、われわれは産婦人科領域における本剤の基礎的検討、ならびに臨床的有效性、安全性を検討する機会を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



## I. 母児間移行性の検討

### 1. 方法

DL-8280 の母体血清中濃度、胎児および羊水への移行を検討する目的で、分娩前の産婦 8 例に本剤 1 回 200

mg を経口投与し、児娩出時の母体静脈血、羊水および臍帯血を採取した。

得られた検体は直ちに遠心分離を行い、血液については血清を、羊水については上清を、 $-30^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した後、濃度測定に供した。

DL-8280 濃度測定は第一製薬研究所にて、*E. coli* Kp あるいは *B. subtilis* ATCC 6051 を検定菌とする bioassay 法を用いた。

### 2. 結果

各症例における母体血、臍帯血および羊水中 DL-8280 濃度の測定値を Table 1 に示し、またそれぞれの経時的濃度推移を Fig. 2 に示した。

母体血清中 DL-8280 濃度は、投与後 1 時間 15 分で 0.43  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し、投与後 2 時間 19 分で最高値 1.40  $\mu\text{g/ml}$  に達し、以後漸減するものの投与後 8 時間を経過しても約 1.0  $\mu\text{g/ml}$  の値を維持した。

臍帯血清中濃度は、投与後 1 時間 15 分で 0.14  $\mu\text{g/ml}$ 、投与後 2 時間 14 分で 0.63  $\mu\text{g/ml}$ 、投与後 8 時間を経過すると、約 0.97  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。

羊水中濃度は、投与後 1 時間 28 分で 0.20  $\mu\text{g/ml}$  と測定された例が 1 例あるが、他症例では投与時間早期には検出されず、投与後 6 時間 50 分から全例検出可能となり、投与後 8 時間を経過すると、母体血清中濃度と同等あるいはそれ以上の値を示した。

これらの結果より、本剤は経口剤としては長時間にわたる母体血清中濃度の持続性、投与時間後期における良好な羊水中への移行性が認められた。

Table 1 Concentration of DL-8280 in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after oral administration of 200 mg dose

| Case No. | Time (hr:min) | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                      |                     |
|----------|---------------|------------------------------------|----------------------|---------------------|
|          |               | Maternal serum                     | Umbilical cord serum | Amniotic cord serum |
| 1        | 1:15          | 0.43                               | 0.14                 | ND                  |
| 2        | 1:28          | 0.88                               | 0.68                 | 0.20                |
| 3        | 2:14          | 1.18                               | 0.63                 | ND                  |
| 4        | 2:19          | 1.40                               | 0.86                 | ND                  |
| 5        | 6:50          | 0.75                               | 0.42                 | 0.25                |
| 6        | 7:28          | 0.88                               | 0.53                 | 0.19                |
| 7        | 8:15          | 0.95                               | 0.90                 | 0.89                |
| 8        | 8:43          | 1.06                               | 1.03                 | 2.24                |

ND: <0.10

## II. 臨床例に対する検討

### 1. 投与対象

昭和57年3月から8月までの間に京都府立医科大学付属病院産婦人科および関連病院における患者のうち、種々の感染症を有する29例である。

感染症の内訳は、子宮内感染2例、骨盤内感染7例、外生殖器感染2例および術後の陰道炎2例、計13例の産婦人科感染症、ならびに腎盂炎5例および膀胱炎11例、計16例の尿路感染症である。なお、基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が15例含まれている。

### 2. 投与方法

DL-8280 1回100~300 mgを1日2~3回、6~10日間投与した。投与量ならびに投与期間については、重症度を加味して行った。1日投与量の内訳は、200 mg 8例、300 mg 9例、400 mg 3例、600 mg 8例、900 mg 1例である。なお、本剤投与期間中に他の抗生剤または抗菌剤の投与は一切行っていない。

### 3. 効果判定基準

効果判定は以下の基準とした。

著効: 主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治療に至った場合

有効: 主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治療に至った場合

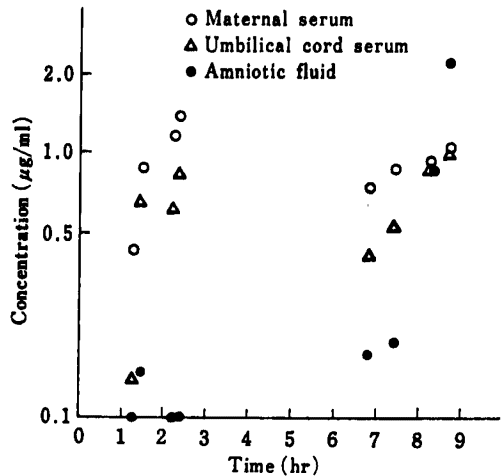
無効: 主要自覚症状が3日を経過しても改善されない場合

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とはせず、すべて有効と判定した。

### 4. 臨床成績

Table 2 に本剤投与症例の年齢、体重、診断名、1日

Fig. 2 Concentration of DL-8280 in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after oral administration of 200 mg dose



投与量、投与期間、総投与量、分離菌、臨床効果および副作用の有無を示した。

また、Table 3 に各症例を疾患群別に分類し、それぞれの有効率を示した。

Table 3 に示すごとく、産婦人科感染症13例に本剤投与を行った結果、骨盤腹膜炎症例1例を除く全例に有効以上の成績が得られた。なお、骨盤腹膜炎症例については3例から *S. faecalis* が検出され、いずれも除菌可能であったが、臨床効果の点より1例は無効と判定した。すなわち産婦人科感染症に対する本剤の有効率は、92.3%と極めて良好な値を示した。また、尿路感染症16例に対する本剤の治療効果も良好で、腎盂炎、膀胱炎各1例の無効例を認めただけで、有効率は87.5%と高値を示した。

以上、産婦人科感染症13例、尿路感染症16例、計29例に対し本剤投与を行ったところ著効3例、有効23例、無効3例であり、全体的な有効率は89.7%と満足すべき成績であった。

つぎに分離菌別に本剤の有効率を検討した。Table 4 に示すごとく、菌検出可能であった28症例から9菌種33株が分離され、本剤投与の結果33株中30株が除菌可能であったため、除菌率は90.9%と非常に高値となった。

## III. 副作用ならびに臨床検査値異常

本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用は認められなかった。

Table 5 に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。症例8に肝機能検査値異常が認められるが、これは

Table 2 Clinical effect of DL-8280

| Case No. | Age | B. W. (kg) | Diagnosis             | Dose            |      |           | Isolated organisms   | Bacteriological effect | Clinical effect | Side effect |
|----------|-----|------------|-----------------------|-----------------|------|-----------|--|------------------------|-----------------|-------------|
|          |     |            |                       | Daily dose (mg) | Days | Total (g) |  |                        |                 |             |
| 1        | 26  | 51         | Endometritis          | 100×3           | 7    | 2.1       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 2        | 74  | 41         | Endometritis          | 200×2           | 10   | 4.0       | <i>K. pneumoniae</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 3        | 35  | 69         | Parametritis          | 100×3           | 7    | 2.1       | <i>K. pneumoniae</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 4        | 37  | 48         | Parametritis          | 100×3           | 7    | 2.1       | <i>P. aeruginosa</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 5        | 24  | 54         | Parametritis          | 200×3           | 10   | 6.0       | <i>S. faecalis</i>   | Unchanged              | Good            | None        |
| 6        | 51  | 48         | Pelvic peritonitis    | 200×2           | 6    | 2.4       | <i>S. faecalis</i>   | Eradicated             | Poor            | None        |
| 7        | 39  | 50         | Pelvic peritonitis    | 200×3           | 7    | 4.2       | <i>S. faecalis</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 8        | 51  | 52         | Pelvic peritonitis    | 200×3           | 9    | 5.4       | <i>S. faecalis</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 9        | 76  | 32         | Pelvic peritonitis    | 300×3           | 6    | 5.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 10       | 33  | 57         | Bartholinitis         | 100×3           | 6    | 1.8       | <i>S. aureus</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 11       | 62  | 72         | Vulvar abscess        | 200×3           | 6    | 3.6       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 12       | 49  | 50         | Vaginal stump abscess | 200×3           | 6    | 3.6       | <i>C. freundii</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 13       | 31  | 45         | Vaginal stump abscess | 200×3           | 7    | 4.2       | <i>K. oxytoca</i>  | Eradicated             | Excellent       | None        |
| 14       | 48  | 55         | Pyelitis              | 100×3           | 5    | 1.5       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Excellent       | None        |
| 15       | 57  | 40         | Pyelitis              | 100×3           | 7    | 2.1       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 16       | 75  | 30         | Pyelitis              | 200×2           | 7    | 2.8       | <i>P. vulgaris</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 17       | 74  | 35         | Pyelitis              | 200×3           | 9    | 5.4       | <i>P. aeruginosa</i><br><i>S. faecalis</i><br><i>P. morganii</i> | Partially eradicated   | Poor            | None        |
| 18       | 54  | 45         | Pyelitis              | 200×3           | 6    | 3.6       | <i>E. coli</i><br><i>E. coli</i>                                 | Eradicated             | Excellent       | None        |
| 19       | 70  | 46         | Cystitis              | 100×3           | 7    | 2.1       | <i>K. pneumoniae</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 20       | 41  | 47         | Cystitis              | 100×3           | 7    | 2.1       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Poor            | None        |
| 21       | 64  | 41         | Cystitis              | 100×3           | 7    | 2.1       | Negative   | Eradicated             | Good            | None        |
| 22       | 40  | 54         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 23       | 44  | 52         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>S. aureus</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 24       | 43  | 60         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 25       | 37  | 55         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 26       | 50  | 57         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 27       | 51  | 59         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 28       | 29  | 52         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |
| 29       | 48  | 52         | Cystitis              | 100×2           | 7    | 1.4       | <i>E. coli</i>   | Eradicated             | Good            | None        |

Table 3 Summary of clinical effects of DL-8280

| Type of infection          | Diagnosis             | No. of cases | Excellent | Good | Poor | Efficacy rate |
|----------------------------|-----------------------|--------------|-----------|------|------|---------------|
| Intrauterine infection     | Endometritis          | 2            |           | 2    |      |               |
|                            | Sub total             | 2            |           | 2    |      | 2/2 (100%)    |
| Pelvic infection           | Pelvic peritonitis    | 4            |           | 3    | 1    |               |
|                            | Parametritis          | 3            |           | 3    |      |               |
|                            | Sub total             | 7            |           | 6    | 1    | 6/7 (85.7%)   |
| External genital infection | Bartholinitis         | 1            |           | 1    |      |               |
|                            | Vulvar abscess        | 1            |           | 1    |      |               |
|                            | Sub total             | 2            |           | 2    |      | 2/2 (100%)    |
| Others                     | Vaginal stump abscess | 2            | 1         | 1    |      |               |
|                            | Sub total             | 2            | 1         | 1    |      | 2/2 (100%)    |
| Total                      |                       | 13           | 1         | 11   | 1    | 12/13 (92.3%) |
| UTI                        | Pyelitis              | 5            | 2         | 2    | 1    |               |
|                            | Cystitis              | 11           |           | 10   | 1    |               |
|                            | Total                 | 16           | 2         | 12   | 2    | 14/16 (87.5%) |
| Total                      |                       | 29           | 3         | 23   | 3    | 26/29 (89.7%) |

Table 4 Bacteriological response to DL-8280

| Isolates |                      | No. of strains | Eradicated | Persisted | Eradication rate |
|----------|----------------------|----------------|------------|-----------|------------------|
| G(+)     | <i>S. aureus</i>     | 2              | 2          |           |                  |
|          | <i>S. faecalis</i>   | 6              | 4          | 2         |                  |
|          | Sub total            | 8              | 6          | 2         | 75.0%            |
| G(-)     | <i>E. coli</i>       | 16             | 15         | 1         |                  |
|          | <i>K. pneumoniae</i> | 3              | 3          |           |                  |
|          | <i>K. oxytoca</i>    | 1              | 1          |           |                  |
|          | <i>C. freundii</i>   | 1              | 1          |           |                  |
|          | <i>P. vulgaris</i>   | 1              | 1          |           |                  |
|          | <i>P.morganii</i>    | 1              | 1          |           |                  |
|          | <i>P. aeruginosa</i> | 2              | 2          |           |                  |
|          | Sub total            | 25             | 24         | 1         | 96.0%            |
| Total    |                      | 33             | 30         | 3         | 90.9%            |

輸血後肝炎によるものであり、本剤投与に起因するものではないと考えられた。

#### IV. 考 案

現在、化学療法剤としてセフェム系、ペニシリン系などの  $\beta$ -lactam 剤が幅広く使用されている。しかし  $\beta$ -lactam 系薬剤の持つ大きな弱点として、R プラスミドを介する耐性菌の出現があげられる。

ナリジクス酸、ピペミド酸などに代表されるピリドンカルボン酸系の薬剤は、R プラスミドによる耐性獲得の報告は見られず、従来より尿路感染症など一部の領域において広く使用されている。しかし、本系統の薬剤も抗菌スペクトラムの狭さ、あるいは抗菌力の点で不十分であったことも事実である。

しかし、今回検討を行った DL-8280 は、グラム陰性

Table 5 Laboratory findings

| Case No. | RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |     | Hb (g/dl) |      | Ht (%) |      | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |       | Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |      | S-GOT (KU) |     | S-GPT (KU) |     | Al-Pase (KAU) |      | T-Bil. (mg/dl) |     | BUN (mg/dl) |    | S-Creat. (mg/dl) |      |
|----------|---|-----|-----------|------|--------|------|-------------------------|-------|--|------|------------|-----|------------|-----|---------------|------|----------------|-----|-------------|----|------------------|------|
|          | B                                       | A   | B         | A    | B      | A    | B                       | A     | B  | A    | B          | A   | B          | A   | B             | A    | B              | A   | B           | A  | B                | A    |
| 1        | 394                                     | 415 | 12.5      | 13.1 | 37.9   | 38.4 | 11,200                  | 8,300 | 19.7                                       | 20.6 | 24         | 20  | 25         | 15  | 7.2           | 8.0  | 0.6            | 0.6 | 9           | 8  | 0.4              | 0.5  |
| 2        | 424                                     | 417 | 13.0      | 12.9 | 37.7   | 38.7 | 4,700                   | 3,800 | 17.5                                       | 22.6 | 13         | 11  | 6          | 3   | 5.3           | 4.4  | 0.5            | 0.5 | 15          | 16 | 0.4              | 0.5  |
| 3        | 360                                     | 425 | 11.6      | 13.3 | 34.1   | 39.4 | 9,900                   | 6,200 | 24.0                                       | 20.7 | 9          | 12  | 15         | 15  | 5.6           | 4.8  | 1.1            | 1.1 | 11          | 11 | 0.5              | 0.5  |
| 4        | 375                                     | 359 | 11.7      | 11.5 | 34.7   | 35.5 | 9,800                   | 5,900 | 27.8                                       | 17.4 | 22         | 20  | 22         | 15  | 6.0           | 6.2  | 0.7            | 0.5 | 15          | 12 | 0.9              | 0.6  |
| 5        | 413                                     | 405 | 12.2      | 12.2 | 37.6   | 36.2 | 6,500                   | 9,200 | 17.9                                       | 34.8 | 48         | 44  | 28         | 33  | 8.5           | 8.4  | 1.4            | 0.7 | 13          | 10 | 0.7              | 0.6  |
| 6        | 419                                     | 420 | 11.1      | 11.0 | 34.4   | 38.5 | 5,600                   | 4,800 | 26.4                                       | 24.1 | 22         | 7   | 19         | 5   | 15.9          | 12.1 | 0.4            | 0.4 | 12          | 9  | 0.6              | 0.5  |
| 7        | 376                                     | 358 | 11.1      | 10.4 | 32.8   | 31.5 | 8,000                   | 5,900 | 26.4                                       | 38.2 | 15         | 16  | 6          | 8   | 5.4           | 6.1  | 0.5            | 0.5 | 8           | 8  | 1.0              | 0.7  |
| 8        | 450                                     | 418 | 13.8      | 13.0 | 42.2   | 39.3 | 6,500                   | 3,500 | 11.7                                       | 12.0 | 90         | 490 | 107        | 840 | 10.3          | 27.0 | 0.7            | 2.0 | 17          | 12 | 0.9              | 0.9* |
| 9        | 385                                     | 354 | 11.5      | 10.9 | 35.5   | 32.8 | 10,400                  | 7,700 | 35.1                                       | 31.9 | 18         | 15  | 9          | 7   | 5.0           | 5.1  | 0.8            | 0.5 | 20          | 19 | 0.8              | 0.9  |
| 10       | 412                                     | 425 | 11.9      | 12.4 | 38.3   | 40.1 | 8,200                   | 7,700 | 35.5                                       | 35.8 | 26         | 13  | 24         | 13  | 8.6           | 6.0  | 0.9            | 0.4 |             | 8  |                  | 0.8  |
| 11       | 374                                     | 364 | 12.7      | 11.8 | 37.2   | 36.6 | 5,900                   | 3,800 | 18.4                                       | 19.3 | 17         | 16  | 10         | 12  | 9.3           | 8.2  | 0.8            | 0.8 | 9           | 9  | 0.6              | 0.7  |
| 12       | 396                                     | 407 | 11.9      | 12.2 | 35.8   | 36.9 | 4,900                   | 2,900 | 16.1                                       | 18.0 | 25         | 28  | 36         | 25  | 14.7          | 12.5 | 0.9            | 1.0 | 8           | 6  | 0.6              | 0.8  |
| 13       | 363                                     | 379 | 11.5      | 12.0 | 35.1   | 37.0 | 6,600                   | 4,600 | 15.3                                       | 17.0 | 14         | 16  | 13         | 23  | 4.6           | 4.5  | 1.6            | 0.4 | 7           | 9  | 0.6              | 0.6  |
| 14       | 357                                     | 358 | 11.7      | 11.6 | 34.4   | 35.0 | 3,600                   | 3,100 | 30.9                                       | 23.0 | 18         | 19  | 15         | 16  | 4.0           | 4.8  | 0.5            | 0.6 | 16          | 12 | 0.6              | 0.6  |
| 15       | 363                                     | 359 | 11.1      | 11.5 | 30.9   | 35.5 | 9,600                   | 5,900 | 21.0                                       | 17.4 | 12         | 20  | 12         | 15  | 5.8           | 6.2  | 0.8            | 0.8 | 11          | 12 | 0.5              | 0.6  |
| 16       | 401                                     | 334 | 11.5      | 9.8  | 35.8   | 30.5 | 5,800                   | 6,400 | 29.0                                       | 25.0 | 21         | 18  | 20         | 12  | 6.8           | 6.6  | 0.7            | 0.5 | 19          | 19 | 0.6              | 0.5  |
| 17       | 301                                     | 305 | 9.3       | 9.8  | 27.4   | 29.2 | 10,300                  | 9,900 | 48.8                                       | 42.9 | 16         | 27  | 6          | 9   | 8.5           | 8.7  | 0.5            | 0.7 |             |    |                  |      |
| 18       | 341                                     | 336 | 11.3      | 11.2 | 34.2   | 34.0 | 10,900                  | 6,200 | 19.0                                       | 21.0 | 28         | 31  | 39         | 41  | 6.8           | 7.2  | 0.6            | 0.7 | 11          | 10 | 0.9              | 0.9  |
| 19       | 319                                     | 297 | 11.5      | 10.7 | 34.6   | 30.9 | 8,700                   | 5,300 |  |      | 25         | 18  | 38         | 15  | 5.4           | 9.4  | 0.5            | 0.5 | 15          | 15 | 1.0              | 1.0  |
| 20       | 420                                     | 393 | 12.6      | 11.7 | 40.9   | 36.8 | 8,800                   | 8,200 | 32.7                                       |      | 27         | 31  | 27         | 33  | 8.1           | 8.1  |                |     | 11          | 9  | 0.6              | 0.6  |
| 21       | 347                                     | 359 | 10.9      | 11.5 | 34.1   | 35.5 | 9,700                   | 5,900 | 20.0                                       | 17.4 | 18         | 20  | 12         | 15  | 6.4           | 6.2  | 0.5            | 0.3 | 11          | 12 | 0.6              | 0.6  |
| 22       | 438                                     |     | 13.0      |      | 41.1   |      | 5,300                   |       |  |      |            |     |            |     |               |      |                |     |             |    |                  |      |
| 23       |   |     | 11.4      | 12.5 |        |      | 4,400                   | 4,900 |  |      |            |     |            |     |               |      |                |     |             |    |                  |      |
| 24       | 444                                     | 476 | 10.5      | 10.9 | 33.6   | 37.0 | 10,600                  | 4,200 | 27.1                                       | 28.1 | 12         | 28  | 12         | 21  | 5.0           | 5.4  | 0.5            | 0.3 |             | 13 |                  | 0.9  |
| 25       |   |     |           |      |        |      | 8,800                   | 6,200 |  |      |            |     |            |     |               |      |                |     |             |    |                  |      |
| 26       | 389                                     | 395 | 11.7      | 11.7 | 36.5   | 37.6 | 4,100                   | 3,300 | 20.5                                       | 23.0 | 29         | 33  | 32         | 27  | 5.8           | 5.3  | 0.5            | 0.5 | 14          | 18 | 0.6              | 0.4  |
| 27       | 435                                     | 425 | 13.0      | 13.2 | 39.0   | 38.4 | 8,800                   | 6,400 | 20.8                                       | 20.6 | 12         | 13  | 16         | 14  | 4.8           | 4.6  | 0.4            | 0.5 | 12          | 11 | 0.5              | 0.6  |
| 28       |   |     |           |      |        |      | 8,800                   | 6,200 |  |      |            |     |            |     |               |      |                |     |             |    |                  |      |
| 29       | 429                                     | 427 | 12.9      | 12.6 | 40.0   | 38.6 | 14,300                  | 5,100 | 27.2                                       | 23.9 | 11         | 12  | 17         | 18  | 4.9           | 5.2  | 1.0            | 0.7 | 10          | 18 | 0.6              | 0.6  |

\* Post blood transfusion hepatitis

B: before treatment, A: after treatment

菌のみならずグラム陽性菌まで抗菌スペクトラムが拡大されているだけではなく、抗菌力の強化もなされているため、各種感染症に対する治療効果が期待される薬剤である。骨盤腹膜炎を含め、産婦人科領域内性器感染症に対する *S. faecalis* の病原性については明確ではない。以前は有効な抗生物質が少ないこともあって、臨床症状さえ改善すれば *S. faecalis* は起炎菌として無視されたこともあるが、最近では病原性を認める傾向が多いと思われる。今回、*S. faecalis* が検出された骨盤腹膜炎症例3例はいずれも菌消失をみたが、1例は無効であった。理由としては無効例に対する DL-8280 の投与量が少なかった可能性や、菌消失後も暫時炎症症状が継続した可能性が考えられる。また、本剤の副作用の発現頻度も 3.5% と低く<sup>2)</sup>、安全性の点からも優れていると考えられた。

### V. 結 語

われわれは DL-8280 の基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1) 本剤の母体血清中濃度は持続的であり投与後8時間を経過しても約 1.0  $\mu\text{g/ml}$  の値を維持した。

臍帯血清中濃度は、投与後1時間15分で母体血清中濃度の約 1/3 の値を示し、投与後8時間を経過すると、

母体血清中濃度とほぼ同等の値を示した。

羊水中への移行は、やや遅れるものの投与後8時間を経過すると、母体血清中濃度と同等あるいはそれ以上となり良好であった。

2) 産婦人科感染症13例、尿路感染症16例、計29例に本剤投与を行ったところ、著効3例、有効23例、無効3例であったため有効率は89.7%となり経口剤としては極めて満足すべき成績を得た。

また、細菌学的効果も良好で33株中30株が除菌可能であったため、除菌率は90.9%と高値を示した。

3) 本剤投与に起因する自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常は全例に認められなかった。

以上の基礎的、臨床的検討より DL-8280 は産婦人科感染症および尿路感染症に対し有効性を有しており、また安全性の高い薬剤であると判断した。

### 文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 22: 548~553, 1982
- 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

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. HIROJI OKADA)

Fundamental and clinical studies on DL-8280, a new synthetic antibacterial drug were performed and following results were obtained.

1) Concentration of DL-8280 was examined in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after oral administration of 200 mg dose.

The peak level of DL-8280 in maternal serum was 1.40  $\mu\text{g/ml}$  (2 hr 19 min).

The transfer of DL-8280 to umbilical cord serum and amniotic fluid was sufficient.

2) DL-8280 was administered clinically to 29 patients with gynecological or urinary tract infection.

Clinical efficacy was excellent in 3 cases, good in 23 cases and poor in 3 cases and so efficacy rate was achieved 89.7%.

As the bacteriological efficacy, 30 organisms out of 33 were eradicated.

No side effects were observed in any of the patients studied.