

DL-8280 の抗菌作用ならびにその体内移行

青河寛次

社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山陽子・山路邦彦

近畿母児感染症センター

オキサジン系の合成抗菌剤 DL-8280 の抗菌作用ならびに吸収・排泄について追求したので、その概要を報告する。

1. 近年臨床分離したグラム陽性または陰性の好・嫌気性菌 453 株の MIC を 10^6 cfu/ml 接種下で、agar-dilution 法により測定した。本剤は、*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* の大部分を ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で抑制し、indole 陽性 *Proteus* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* にも強い感受性を示した。これら感受性分布は、NA, PPA に比べはるかに強く、NFLX に近似したが、*S. aureus* に対しては NFLX よりやや鋭く、*P. aeruginosa* にはやや鈍かった。

2. 患者に対し本剤 200~300 mg 単回投与して、disc 法でその吸収・排泄を測定した。空腹時 2 時間後に明らかな peak level を血中に認め、比較的長く血中濃度を維持した。尿中排泄 (24 時間) は、約 80% であった。

オキサジン系の合成抗菌剤 DL-8280 は、1980 年第一製薬研究所が開発した興味ある化学療法剤である¹⁾。本剤を臨床評価するため、その抗菌作用、吸収・排泄、臨床成績を検討中であるので、その一部を報告する。

I. 研究方法

a) 抗菌作用

1. 近年臨床分離したグラム陽性または陰性の好・嫌気性菌 453 株 (婦人性器感染症および尿路感染症より分離されたことが明確であるそれぞれ 75 株, 79 株を含む) の本剤感受性を追求した。

2. 測定法は、 10^6 cfu/ml 接種下で日本化学療法学会標準法に準じる agar-dilution 法を用い MIC を求めた。

3. 主な菌株については、本剤と NA, PPA, NFLX 感受性を比較した。

b) 吸収・排泄

1. Volunteer 婦人患者 4 例 (年齢: 28~45 歳, 体重: 47~62 kg) に対し、本剤 200~300 mg を 1 回空腹時内服させた。

2. *B. subtilis* ATCC 6051 を被検菌とする disc 法を用い、その血中濃度、尿中排泄を測定した。標準溶液には、血中濃度ではコンセーラ、尿中濃度では 0.1 M PBS (pH 7.0) を用いた。

II. 研究成績

a) 抗菌作用

1. DL-8280 感受性分布 (Table 1)

S. aureus 50 株は、MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に 70.0% の peak を呈し、0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。*S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* も全て MIC ≤ 3.13 $\mu\text{g/l}$ である。

K. pneumoniae 50 株は、MIC 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 80.0% の鋭い peak を認め、いずれも ≤ 1.56 $\mu\text{g/l}$ の MIC である。*E. coli* 100 株も MIC ≤ 0.1 $\mu\text{g/l}$ に大部分が集中し、同様の傾向である。

Proteus sp. は、indole 陽性株、陰性株のいずれも ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を呈する菌株が多く、*P. rettgeri* にやや高い MIC 値のものを認めた。

S. marcescens 52 株は、MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に 40.4% peak で、0.1~25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的広く分布した。

Enterobacter sp. は、大部分が MIC ≤ 0.78 $\mu\text{g/l}$ に分布している。

P. aeruginosa 35 株のうち、74.3% が MIC 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示し、0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 範囲に存した。*Acinetobacter* sp. は MIC ≤ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ である。

Bacteroides sp. は、MIC 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

2. 他剤との比較 (Fig. 1~Fig. 8)

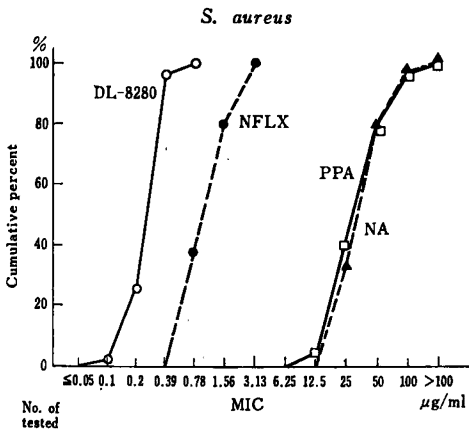
主な菌株につき、NA, PPA, NFLX と本剤との感受性を同時測定して、累積分布を比較した。

S. aureus に対し、NA, PPA は MIC ≥ 12.5 $\mu\text{g/l}$ であり臨床効果を期待しがたい範囲であるが、NFLX

Table 1 Susceptibility to DL-8280 of recently isolated strains

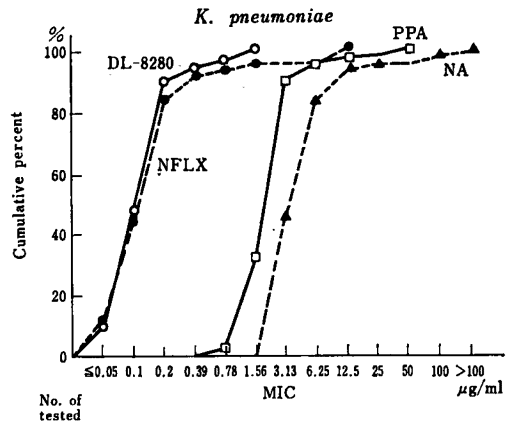
Isolated	No. of tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	50		1	12	35	2								
<i>S. epidermidis</i>	7			1	5		1							
<i>S. pyogenes</i>	8					2	5	1						
<i>S. faecalis</i>	10					2	5	3						
<i>K. pneumoniae</i>	50	5	19	21	2	1	2							
<i>E. coli</i>	100	49	32	13	3	2	1							
<i>P. vulgaris</i>	17	2	10	4	1									
<i>P. morganii</i>	21	2	10	6	3									
<i>P. rettgeri</i>	15		1	5	4	1	3		1					
<i>P. inconstans</i>	9	1	1	2	4	1								
<i>P. mirabilis</i>	39	8	17	13	1									
<i>S. marcescens</i>	52		2	7	21	6	3	3	5	4	1			
<i>E. cloacae</i>	21	6	9	3	1	1					1			
<i>E. aerogenes</i>	4			4										
<i>P. aeruginosa</i>	35				2	16	10	4	2	1				
<i>Acinetobacter</i> sp.	10		1	4	4	1								
<i>Bacteroides</i> sp.	5						1	3	1					

Fig. 1 Susceptibility distribution of recently isolated strains



	No. of tested	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280	50	1	12	35	2									
NA	50			17	23	9	1							
PPA	50		2	18	20	9	1							
NFLX	50		19	21	10									

Fig. 2 Susceptibility distribution of recently isolated strains



	No. of tested	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280	50	5	19	21	2	1	2							
NA	50			23	19	5	1						1	1
PPA	50		1	15	29	3	1				1			
NFLX	50	6	16	20	4	1	2				1			

MIC 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、本剤はこれよりもさらに鋭い分布を認めた。

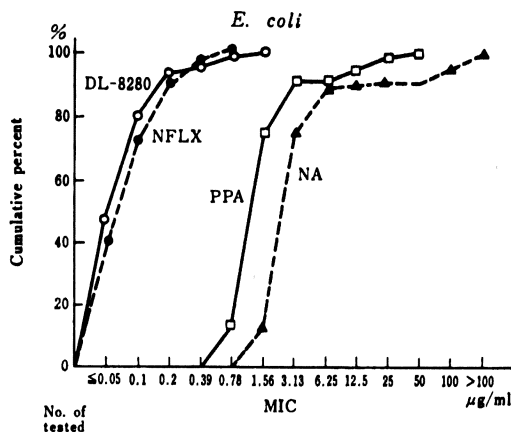
K. pneumoniae に対し、本剤とNFLXはほぼ同様な鋭い感受性を得るが、PPA, NAは数段階高いMIC分布である。この傾向は、*E. coli* についても同様といえる。

Indole 陽性 *Proteus* sp. ならびに *P. mirabilis* は、

MIC $\leq 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ でNFLXが本剤よりもやや多く分布するが、それ以上の濃度では同様であり、NA, PPAよりも4~5濃度段階優っている。

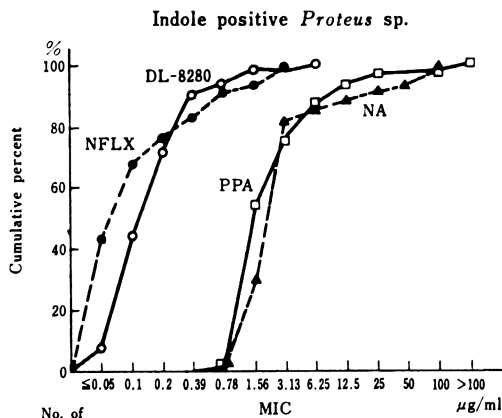
S. marcescens は、54~58%の菌株が本剤, NFLXともにMIC $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ であるが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. に比べると高いMIC値のものも見受けられ

Fig. 3 Susceptibility distribution of recently isolated strains



DL-8280	100	49	32	13	3	2	1							
NA	100				2	13	61	13	1	1			4	5
PPA	100					14	62	16	1	4	2	1		
NFLX	100	41	32	18	7	2								

Fig. 4 Susceptibility distribution of recently isolated strains



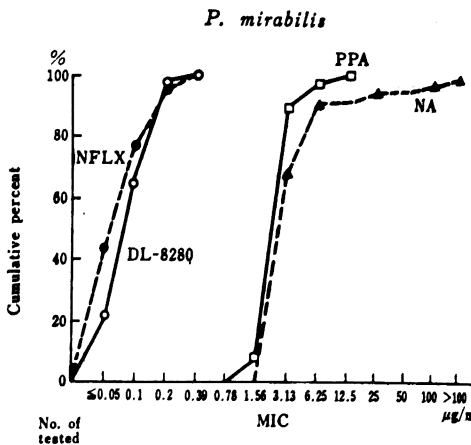
DL-8280	62	5	22	17	12	2	3	1						
NA	62					1	17	32	3	1	1	2	1	
PPA	62					1	32	14	7	4	2	1	1	
NFLX	62	20	15	5	4	5	1	2						

る。しかし、本菌に対しても、NA、PPA に比べ、数段階の差で鋭い感受性分布を示す。

Enterobacter sp. は、本剤、NFLX の MIC $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 84~88% の菌株が分布し、PPA、NA と明らかな差を呈する。

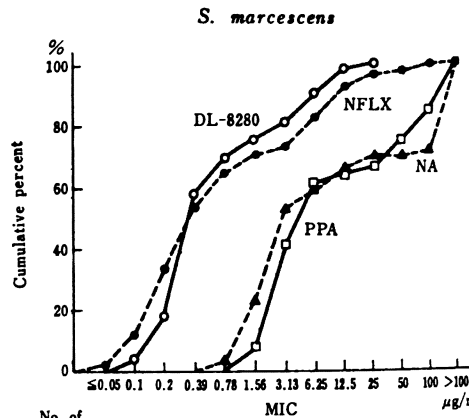
P. aeruginosa には、NFLX が本剤よりもやや鋭い累

Fig. 5 Susceptibility distribution of recently isolated strains



DL-8280	39	8	17	13	1									
NA	39						27	9	1	1	1			
PPA	39							3	32	3	1			
NFLX	39	17	13	7	2									

Fig. 6 Susceptibility distribution of recently isolated strains



DL-8280	52	2	7	21	6	3	3	5	4	1				
NA	52					2	10	16	3	3	2	1	15	
PPA	52						4	17	11	2	1	3	5	9
NFLX	52	1	5	11	11	6	3	1	5	5	2	1	1	

積分布を示し、ついで PPA がつき、NA は高い MIC 値である。

b) 吸収・排泄

1. 血中濃度 (Fig. 9~Fig. 12)

Case 1 は腎機能正常例、Case 2 はクレアチニンクリアランスの軽度低下例で、1 回 200 mg 投与した。その

Fig. 7 Susceptibility distribution of recently isolated strains

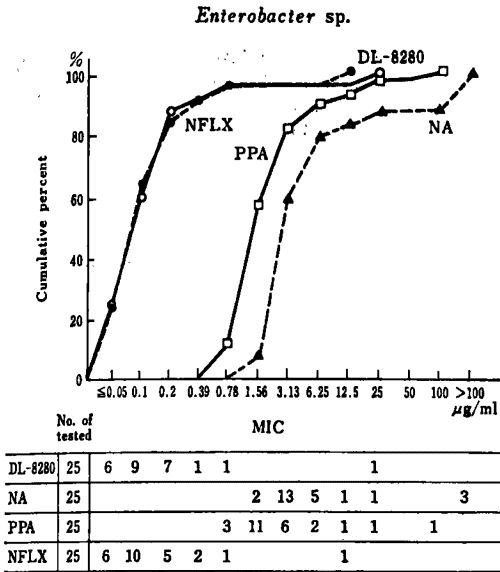
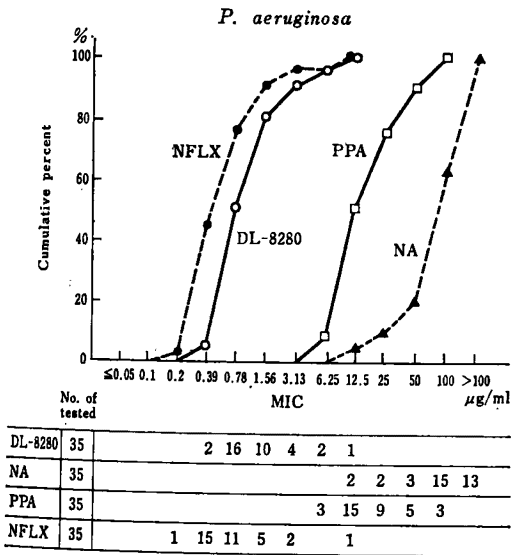


Fig. 8 Susceptibility distribution of recently isolated strains



中濃度は、1時間値が1.8、1.5 μg/ml、2時間値が2.3、1.9 μg/mlで peak level を示し、4および6時間値1.5、1.0 μg/ml および1.2、0.9 μg/ml で、12時間値0.8、0.6 μg/ml である。それゆえ、この2例間の血中濃度は、クレアチンクリアランスの差を反映せず、同様な血中濃度推移と思われる。

Fig. 9 Serum concentrations and urinary excretion after a single oral administration of DL-8280 under fasting (200 mg)

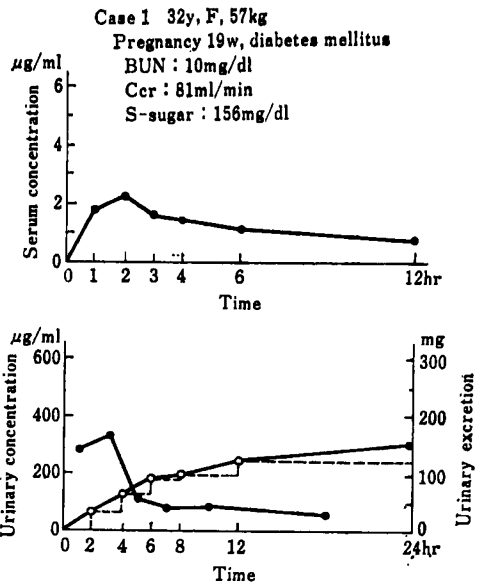
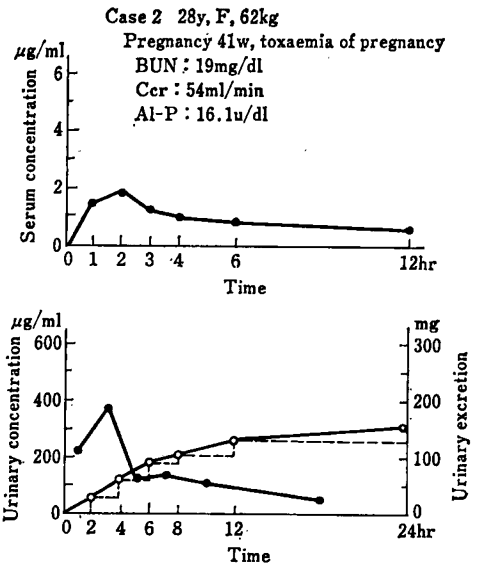


Fig. 10 Serum concentrations and urinary excretion after a single oral administration of DL-8280 under fasting (200 mg)



Case 3, Case 4 は、腎機能がほぼ正常範囲と考えられ、1回 300 mg 内服した。その血中濃度は、1時間値が3.1、3.3 μg/ml、2時間値が3.7、3.5 μg/ml でやはり peak level にあたり、4時間値2.3、2.2 μg/ml を経て、12時間値は1.0、0.9 μg/ml である。

Fig. 11 Serum concentrations and urinary excretion after a single oral administration of DL-8280 under fasting (300 mg)

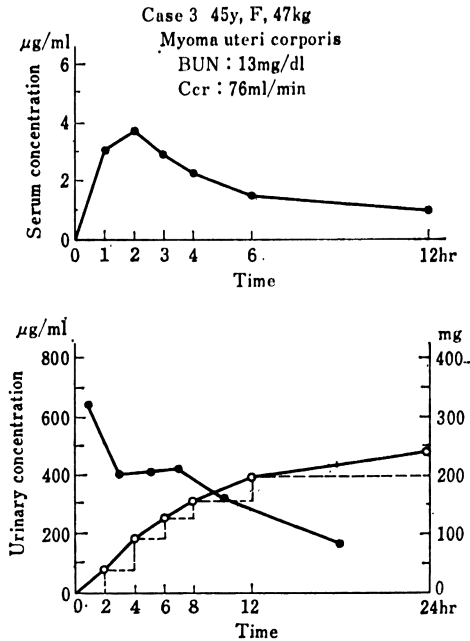
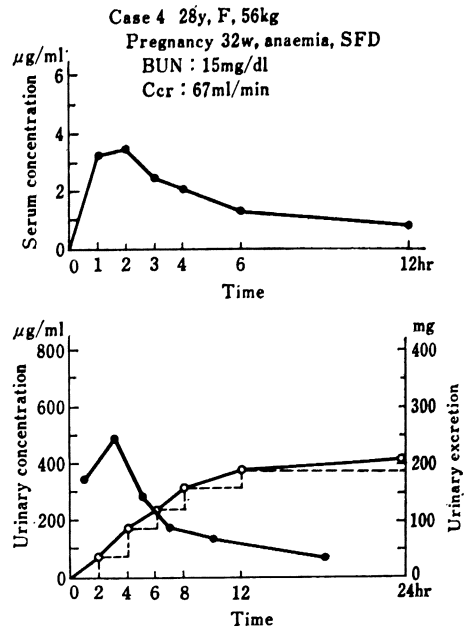


Fig. 12 Serum concentrations and urinary excretion after a single oral administration of DL-8280 under fasting (300 mg)



2. 尿中排泄 (Fig. 9~Fig. 12)

尿中濃度は、2~4時間分画尿で peak のことが多く、200 mg 投与例では 325~380 µg/ml であり、300 mg 投与例では 498~641 µg/ml である。8~12時間尿で、200 mg 投与例 94~120 µg/ml、300 mg 投与例 139~318 µg/ml であり、12~24時間尿でも、57~65 µg/ml と 69~174 µg/ml であった。

尿中排泄量は、全例とも 2~4時間分画尿に最も多く、200 mg 投与例 32.5~34.2 mg、300 mg 投与例 44.8~48.2 mg であり、ついで 0~2時間尿であるが、12~24時間尿でも相当量を示した。

尿中回収率は、200、300 mg 投与間に差がなく、その 0~24時間回収量は、200 mg 投与例で 150.6~156.4 mg (75.3~78.2%) であり、300 mg 投与例では 211.3~246.8 mg (70.4~82.3%) である。

III. 総括ならびに考察

1960年代初めごろ LESHER らが合成した NA は、そのグラム陰性桿菌に対する良好な抗菌力と臨床効果により注目され、その一連の誘導体が種々合成されるようになった。NA 耐性菌が R-plasmid に起因しない事実は、本剤耐性菌発現の飛躍的な上昇を抑制する一因であり、本剤は今日でも広く臨床使用されている²⁾。

しかし、その抗菌スペクトル、抗菌力、吸収・排泄な

どに、幾つかの問題点があり、pyridone-carboxylic acid の諸種製剤がこの点の改良を目指して種々合成され、その weak point を十分補うよう意図されつつある。

第一製薬研究所が開発した DL-8280 もその有力な合成抗菌剤であり、抗菌スペクトルも広く、かつ、菌種の大部分に対し鋭い抗菌力を示すものである。すなわち、*E. coli*、*K. pneumoniae* はもとより、*Proteus sp. P. aeruginosa* にも極めて強い抗菌力を呈し、NA、PPA をはるかにしのぎ、NFLX に近似している。*S. aureus* には NFLX よりもさらに良好である。しかし、*S. marsecens* に対しては、感受性分布の幅が広がった。

健康成人における空腹時血中濃度は、本剤新薬シンボジウム³⁾によると 200 mg 単回投与で peak level が $2.04 \pm 1.08 \mu\text{g/ml}$ で 1時間値にあり、4時間値 $1.29 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ 、12時間値 $0.43 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ であるという。自験した患者における成績は、peak がやや遅れ、その後の推移がこれらに比べ高値であった。

健康成人における尿中濃度は、200 mg 投与で 0~2時間尿が最も高く $360 \pm 359 \mu\text{g/ml}$ で、12~24時間尿では $30 \pm 11 \mu\text{g/ml}$ であるという³⁾。自験した患者では、尿中濃度も 2~4時間尿と、血中濃度に相反して遅れた分画尿が高く、その濃度は健康人に似たものであった。健康成人における 0~24時間の尿中回収率は、200 mg 投与

で $77.2 \pm 18.8\%$, 300 mg 投与で $101.0 \pm 14.6\%$ であるというが, 自験患者では約 80% であった。

本剤新薬シンボジウム³⁾によれば, 前述した空腹時の体内動態は, 食後投与により血中濃度の peak time が若干遅れる程度のもようである。また, NFLX との cross over test では本剤の吸収・排泄がはるかに良好なようであるので, *in vitro* activity とともにその *in vivo* 効果が裏付けられる所見と思われる。

本論文の要旨は, 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会 (昭和 57 年 12 月, 名古屋市) で発表した。

文 献

- 1) DL-8280 概要, 第一製薬株式会社, 1981
- 2) 松本文夫, 平林哲郎: 合成抗菌剤の臨床適用。医学と薬学 7: 341~346, 1982
- 3) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンボジウム, DL-8280, 1982

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION AND EXCRETION OF DL-8280

KANJI SEIGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Social Insurance Kobe Central Hospital

YOKO SUGIYAMA and KUNIHICO YAMAJI

Kinki Mothers' and Children's Infections Center

Antibacterial activity, absorption and excretion studies on DL-8280, a synthetic antibacterial agent of oxazine derivative, were performed and the following results were obtained.

1. MICs against 453 clinically isolated strains of aerobes or anaerobes of gram-positive or gram-negative bacteria were determined by agar-dilution method under the inoculum size of 10^6 cfu/ml. DL-8280 inhibited the most strains of *K. pneumoniae*, *E. coli* and *P. mirabilis* at ≤ 0.2 μ g/ml. Indole positive *Proteus* sp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were also highly sensitive to DL-8280. Judging from sensitivity distribution, the activity of DL-8280 was far more superior to those of NA and PPA, and almost equal to that of NFLX. Though the activity of DL-8280 against *S. aureus* was a little stronger than that of NFLX, activity of DL-8280 against *P. aeruginosa* was a little weaker than that of NFLX.

2. DL-8280 was administered to the patients at single doses of 200~300 mg and the absorption and excretion were investigated by the disc method. The peak serum level was observed at 2 hours after administration under fasting and the serum level of DL-8280 lasted relatively longer duration. Cumulative urinary excretion during 24 hours following administration was about 80%.