

DL-8280 の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討

富沢尊儀・山口淳子・木下三和子

関東労災病院皮膚科

第一製薬(株)で開発された新経口合成抗菌剤 DL-8280 について、200 mg を単回投与した時の本剤の皮膚組織内濃度の測定と、38 例の化膿性皮膚疾患に対して 1 日 300~600 mg (2~3 回分服)、5~20 日間投与した時の臨床効果の検討を行い、次のような結果を得た。

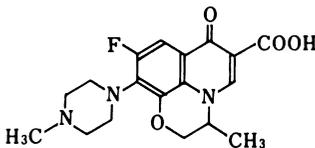
- DL-8280 の投与 2~4 時間後の皮膚組織内濃度は 1.15~6.10 $\mu\text{g/g}$ 、水疱内容、滲出液中濃度は 1.48~3.00 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は 1.59~4.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 化膿性皮膚疾患 38 例に対する DL-8280 の臨床効果を見ると、有効率は 78.9% であった。
- 病巣より分離した起炎菌と思われる主な菌の DL-8280 投与による消失率は、*S. aureus* (19 株) 89.5%、*S. epidermidis* (7 株) 100%、*P. aeruginosa* (3 株) 100%、*S. pyogenes* (3 株) 100% であった。
- 化膿性皮膚疾患の起炎菌と思われる細菌の病巣分離株に対して DL-8280 は強い抗菌力を示し、Norfloxacin と同等あるいはより優れ、Pipemidic acid, Cephalexin よりも優れていた。
- DL-8280 の副作用として 1 例に軽度の下痢、1 例に軽度の痒痒感を認めたが、投与中止により消失した。また、臨床検査値異常としては、白血球減少 1 例、アルカリフォスファターゼ値上昇 1 例、白血球増多、尿蛋白異常 1 例の計 3 例が認められたが、いずれも軽度で本剤との関連は不明であった。

新経口合成抗菌剤 DL-8280 について、皮膚組織内濃度の測定および各種皮膚感染症に対する臨床効果の検討を行ったので報告する。

I. DL-8280 について

DL-8280 は第一製薬(株)で開発された新しい経口の合成抗菌剤で、Fig. 1 に示すようにピリドンカルボン酸系の構造を有し、抗菌スペクトラムが極めて広範囲で好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌はもとより嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有している¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



II. 皮膚組織への移行の検討

1. 材料および方法

各種皮膚疾患患者 16 例に対して、病巣組織摘出または水疱内容あるいは滲出液を除去する 2~4 時間前に DL-8280 を 200 mg 単回経口投与 (使用した剤型は錠剤で DL-8280 100 mg 含有) した。採取した検体は濃度測定時まで凍結保存した。なお、原則として血液も同時

に採取し、血清に分離して濃度測定時まで凍結保存した。採取した凍結検体を測定時に常温に戻し、皮膚組織は 0.1 M Phosphate buffer (pH 7.0) を加えてホモジネート後、3,000 rpm 15 分 (4°C) 遠心分離し、その上清を濃度測定用試料とした。水疱内容、滲出液および血清についてはそのまま測定用試料とした。

濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6051 株あるいは *E. coli* Kp 株を検定菌とする平板ディスク法により行い、検量線は血清用にはコンセーラ (日水) を、その他の検体については 0.1 M Phosphate buffer を用いて作成した。

2. 濃度測定結果

DL-8280 の濃度測定結果を Table 1 に示した。投与 2 時間後における皮膚組織内濃度は 2.55 $\mu\text{g/g}$ と 3.85 $\mu\text{g/g}$ で、その時の血清中濃度は 2.60 $\mu\text{g/ml}$ と 3.07 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与 2 時間 40 分後に測定した 1 例では、滲出液中濃度は 2.24 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は 2.26 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。投与 3 時間後に測定した 8 例においては、皮膚組織内濃度は 1.15~6.10 $\mu\text{g/g}$ 、水疱内容または滲出液中濃度は 1.48~1.96 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は 1.59~4.20 $\mu\text{g/ml}$ で、皮膚組織内濃度は血清中濃度の 0.72~2.05 倍、水疱内容または滲出液中濃度は 0.42~0.93 倍を示した。投与 3 時間 15 分後に測定した 1 例の

Table 1 Skin, effusion and blister concentrations of DL-8280 after oral single 200 mg administration

| Sample No. | Sex | Age | Body weight (kg) | Times (hr : min) | Concentration | | | Ratio | |
|------------|-----|-----|------------------|------------------|--------------------------|--|----------------------------|--------------|-----------------------------|
| | | | | | Skin ($\mu\text{g/g}$) | Effusion or blister ($\mu\text{g/ml}$) | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Skin / Serum | Effusion or blister / Serum |
| 1 | M | 65 | 60 | 2:00 | 2.55 | | 2.60 | 0.98 | |
| 2 | F | 45 | 48 | 2:00 | 3.85 | | 3.07 | 1.25 | |
| 3 | M | 22 | 57 | 2:40 | | 2.24 | 2.26 | | 0.99 |
| 4 | M | 73 | 60 | 3:00 | 3.60 | | 1.95 | 1.85 | |
| 5 | M | 80 | 45 | 3:00 | 6.10 | | 3.89 | 1.57 | |
| 6 | F | 43 | 52 | 3:00 | | 1.96 | 2.10 | | 0.93 |
| 7 | M | 32 | 64 | 3:00 | | 1.48 | 1.74 | | 0.85 |
| 8 | F | 39 | 44 | 3:00 | 6.00 | | 2.93 | 2.05 | |
| 9 | F | 59 | 70 | 3:00 | 4.20 | | | | |
| 10 | M | 12 | 38 | 3:00 | | 1.77 | 4.20 | | 0.42 |
| 11 | M | 36 | 65 | 3:00 | 1.15 | | 1.59 | 0.72 | |
| 12 | F | 49 | 54 | 3:15 | | 3.00 | 2.47 | | 1.21 |
| 13 | F | 47 | 50 | 3:30 | | 1.90 | 2.03 | | 0.94 |
| 14 | F | 27 | 52 | 3:30 | 2.60 | | | | |
| 15 | M | 43 | 68 | 4:00 | 5.00 | | | | |
| 16 | M | 14 | 45 | 4:00 | 2.90 | | 2.26 | 1.28 | |

水疱内容中濃度は $3.00 \mu\text{g/ml}$ で、その時の血清中濃度は $2.47 \mu\text{g/ml}$ であった。投与3時間30分後に測定した1例の皮膚組織内濃度は $2.60 \mu\text{g/g}$ 、もう1例の水疱内容中濃度は $1.90 \mu\text{g/ml}$ で、その時の血清中濃度は $2.03 \mu\text{g/ml}$ であった。また投与4時間後に測定した2例の皮膚組織内濃度は $2.90 \mu\text{g/g}$ と $5.00 \mu\text{g/g}$ で、その時に測定できた前者の血清中濃度は $2.26 \mu\text{g/ml}$ を示した。

III. 臨床検討

1. 投与対象および方法

1) 投与対象

化膿性皮膚疾患を便宜上第I～VI群の6疾患群に分類²⁾すると、対象疾患と症例数は、第I群8例(毛嚢炎5, 膿疱性痤瘡3), 第II群9例(癬6, 癰腫症2, 癰1), 第III群5例(膿痂疹性湿疹1, 感染性湿疹様皮膚炎1, 足部水疱性膿皮症1, 足白癬の二次感染2), 第IV群7例(蜂窩織炎2, 丹毒5), 第V群2例(肛門周囲膿瘍1, 炎症性粉瘤1), 第VI群7例(熱傷潰瘍の二次感染2, その他の原因による潰瘍の二次感染4, 嵌入爪の二次感染1)の計38例であった。

患者背景をみると、年齢は15～64歳、性別は男22例、女16例、体重は41～82kg、重症度は重症9例、中等症29例であった。

2) 投与方法および効果判定

1日300～600mgを2～3回に分けて経口投与(1錠中DL-8280 50mgまたは100mg含有の白色錠を使用)した。投与期間は5～20日間、総投与量は2.0～10.4gであった。DL-8280を投与中、症例によっては局所療法として白色ワセリンの貼布または滅菌蒸留水の湿布を行った。

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。判定基準は、特に厳密な規定を設けず、主治医の印象を重んじたが、大体の目安として急性症では、投与7日以内に治癒したものを著効、投与14日以内に治癒したものを有効、投与14日以内に治癒傾向が認められたものをやや有効、全く治癒傾向が認められなかったものを無効とし、慢性症では、投与14日以内に治癒したものを著効、投与14日以内に著明な治癒傾向が認められたものを有効、投与14日以内に治癒傾向が

Table 2 Clinical and bacteriological response of DL-8280

| Case No. | Age | Sex | Body weight (kg) | Diagnosis | Daily dose (mg×times) | Duration (days) | Total dose (g) | Isolated organisms | | Bacteriological effect | Clinical effect | Side effect |
|----------|-----|-----|------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|----------------|--|----------------------|------------------------|-----------------|-----------------------------|
| | | | | | | | | Species* | MIC (μg/ml) | | | |
| 1 | 37 | M | 58 | Folliculitis | 200×3 | 17 | 10.2 | <i>S. aureus</i> | 1.56 | Disappeared | Excellent | None |
| 2 | 33 | F | 56 | Folliculitis | 200×2 | 8 | 3.2 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 3 | 19 | M | 57 | Folliculitis | 200×3 | 8 | 4.8 | <i>S. epidermidis</i> | 0.39 | Disappeared | Excellent | None |
| 4 | 29 | M | 82 | Folliculitis | 100×3 | 15 | 4.5 | | | Unknown | Good | None |
| 5 | 16 | M | 49 | Folliculitis | 200×3 | 18 | 10.4 | <i>S. epidermidis</i> | 0.78 | Disappeared | Fair | None |
| 6 | 27 | F | 46 | Pustular acne | 100×3 | 13 | 3.9 | <i>S. epidermidis</i> | 0.39 | Disappeared | Good | None |
| 7 | 19 | M | 50 | Pustular acne | 200×2 | 10 | 4.0 | <i>S. epidermidis</i> | 0.78 | Unknown | Fair | None |
| 8 | 15 | M | 51 | Pustular acne | 200×3 | 14 | 8.4 | <i>S. epidermidis</i> | 0.78 | Disappeared | Poor | None |
| 9 | 63 | M | 65 | Furuncle | 200×3 | 11 | 6.6 | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Disappeared | Excellent | None |
| 10 | 44 | F | 55 | Furuncle | 200×2 | 8 | 3.2 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 11 | 22 | M | 63 | Furuncle | 200×3 | 12 | 7.2 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 12 | 45 | F | 42 | Furuncle | 200×2 | 5 | 2.0 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 13 | 29 | M | 64 | Furuncle | 100×3 | 12 | 3.6 | [<i>S. epidermidis</i>] | 0.39 | Unknown | Excellent | None |
| 14 | 53 | F | 50 | Furuncle | 200×2 | 15 | 6.0 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Good | None |
| 15 | 42 | F | 45 | Furunculosis | 200×2 | 12 | 4.8 | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Disappeared | Excellent | None |
| 16 | 30 | F | 53 | Furunculosis | 200×3 | 8 | 4.8 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 17 | 51 | F | 69 | Carbuncle | 200×3 | 14 | 8.4 | [<i>P. asaccharolyticus</i>] | 0.78 | Unknown | Excellent | None |
| 18 | 34 | M | 50 | Impetiginous eczema | 200×2 | 5 | 2.0 | <i>K. pneumoniae</i> [<i>P. prevotii</i>] | 0.2 3.12 | Disappeared | Excellent | None |
| 19 | 53 | F | 46 | Impetigo | 200×2 | 8 | 3.2 | <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | 3.13 0.39 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 20 | 47 | M | 56 | Infectious eczematoid dermatitis | 200×2 | 8 | 3.2 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 21 | 32 | F | 45 | Secondary infection with tinea pedis | 200×2 | 5 | 2.0 | <i>Spyogenes</i> <i>S. aureus</i> | 3.13 0.39 | Disappeared | Excellent | Diarrhea Decrease of WBC |

Table 2 (Continued)

| Case No. | Age | Sex | Body weight (kg) | Diagnosis | Daily dose (mg×times) | Duration (days) | Total dose (g) | Isolated organisms | | Bacteriological effect | Clinical effect | Side effect |
|----------|-----|-----|------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|----------------|--|--------------|--|-----------------|------------------------------------|
| | | | | | | | | Species* | MIC (μg/ml) | | | |
| 22 | 54 | M | 53 | Secondary infection with tinea pedis | 200×2 | 14 | 5.6 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Replaced | Good | Elevation of AI-P |
| 23 | 30 | M | 64 | Phlegmone | 200×3 | 14 | 8.4 | <i>P. aeruginosa</i> | 1.56 | (<i>S. pyogenes</i>) | Good | None |
| 24 | 29 | M | 75 | Phlegmone | 200×3 | 5 | 2.4 | <i>S. aureus</i> | 1.56 | Disappeared | Excellent | None |
| 25 | 52 | F | 65 | Erysipelas | 200×2 | 13 | 5.2 | | 0.39 | Persisted | Poor | None |
| 26 | 59 | F | 66 | Erysipelas | 200×3 | 8 | 2.4 | | | Unknown | Excellent | None |
| 27 | 57 | F | 55 | Erysipelas | 200×3 | 7 | 4.2 | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Disappeared | Excellent | None |
| 28 | 33 | F | 61 | Erysipelas | 200×3 | 14 | 8.4 | | | Unknown | Good | Pruritus |
| 29 | 33 | M | 80 | Erysipelas | 200×2 200×3 | 8 10 | 9.2 | | | Unknown | Good | None |
| 30 | 54 | M | 76 | Perianal abscess | 200×3 | 14 | 8.4 | <i>S. agalactiae</i> [<i>Corynebacterium</i> spp.] | 12.5 25 | Disappeared | Excellent | None |
| 31 | 21 | M | 61 | Inflammatory atheroma | 200×2 | 8 | 3.2 | <i>S. aureus</i> | 0.78 | Disappeared | Excellent | None |
| 32 | 52 | M | 57 | Chronic toe ulcer | 200×2 | 14 | 5.6 | <i>S. aureus</i> | 1.56 | Persisted | Fair | Increase of WBC Urinary protein |
| 33 | 54 | M | 56 | Chronic leg ulcer | 200×2 | 20 | 8.0 | <i>P. aeruginosa</i> [<i>S. faecalis</i>] | 1.56 6.25 | Disappeared | Fair | None |
| 34 | 48 | M | 50 | Chronic forearm ulcer | 100×3 | 14 | 4.2 | <i>S. epidermidis</i> | 0.39 | Replaced (<i>Corynebacterium</i> spp.) | Fair | None |
| 35 | 64 | F | 50 | Burn ulcer | 200×3 | 15 | 9.0 | <i>P. mirabilis</i> [<i>P. intermedium</i>] | 0.2 6.25 | Replaced (<i>S. epidermidis</i>) | Poor | None |
| 36 | 19 | M | 55 | Burn ulcer | 200×2 | 11 | 4.4 | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Disappeared | Good | None |
| 37 | 40 | M | 67 | Chronic traumatic ulcer | 200×3 | 15 | 9.0 | <i>S. epidermidis</i> [<i>Candida</i> spp.] | 3.13 | Disappeared | Good | None |
| 38 | 64 | F | 41 | Chronic traumatic ulcer | 200×2 | 14 | 5.6 | <i>S. aureus</i> | 0.39 | Disappeared | Good | None |

* [] : Probably contaminated organism

Table 3 Clinical effect of DL-8280 (1)

| Group | Diagnosis | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) | |
|-------|--|--------------|-----------|------|------|------|-------------------|----------------|
| | | | | | | | Excellent | Excellent+Good |
| I | Folliculitis and pustular acne | 8 | 3 | 2 | 2 | 1 | 37.5 | 62.5 |
| II | Furuncle, furunculosis and carbuncle | 9 | 8 | 1 | | | 88.9 | 100.0 |
| III | Impetiginous eczema, impetigo and tinea pedis with secondary infection | 5 | 4 | 1 | | | 80.0 | 100.0 |
| IV | Phlegmone and erysipelas | 7 | 3 | 3 | | 1 | 42.9 | 85.7 |
| V | Perianal abscess and inflammatory atheroma | 2 | 2 | | | | 100.0 | 100.0 |
| VI | Miscellaneous skin ulcers with secondary infection | 7 | | 3 | 3 | 1 | 0.0 | 42.9 |
| Total | | 38 | 20 | 10 | 5 | 3 | 52.6 | 78.9 |

Table 4 Clinical effect of DL-8280 (2)

| Daily dose (mg×times) | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|---------------------------|--------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| 100×3 | 4 | 1 | 2 | 1 | | 75.0 |
| 200×2 | 17 | 10 | 4 | 3 | | 82.4 |
| 200×3 | 16 | 9 | 3 | 1 | 3 | 75.0 |
| Alternation (200×2→200×3) | 1 | | 1 | | | 100.0 |
| Total | 38 | 20 | 10 | 5 | 3 | 78.9 |

認められたものをやや有効、全く治癒傾向が認められなかったものを無効とした。また可能な限り投与前および投与中に病巣から細菌の分離を試み、細菌学的効果として消失、減少、不変、交代、不明の5段階で判定した。

なお、分離同定した菌株について、DL-8280ならびに2, 3の抗菌剤のMICを日本化学療法学会標準法⁹⁾に従って測定した。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

DL-8280を投与した38例の成績一覧表をTable 2に示した。また、第I～VI群の疾患群別にまとめて有効性をみた結果をTable 3に示した。

今回治験を行った38症例に対するDL-8280の臨床成績は、著効20例、有効10例、やや有効5例、無効3例で、全体の著効率は52.6%、有効率は78.9%であった。

つぎに疾患群別の有効率について検討する。

第I群の8例(毛嚢炎、膿疱性痤瘡)については、著効3例、有効2例、やや有効2例、無効1例で、有効率は62.5%、第II群の9例(癰、癰腫症、癰)については、著効8例、有効1例で著効率は88.9%、有効率は100.0%を示した。また第III群の5例(膿疱疹性湿疹、感染性湿疹様皮膚炎、足部水疱性膿皮症、足白癬の二次感染)では、著効4例、有効1例で、80.0%の著効率、100.0%の有効率を得た。第IV群の7例(蜂窩織炎、丹毒)では、著効3例、有効3例、無効1例で、有効率は85.7%であった。第V群の2例(肛門周囲膿瘍、炎症性粉瘤)はいずれも著効と判定した。しかし、第VI群の7例(熱傷またはその他の原因による潰瘍の二次感染、嵌入爪の二次感染)では、有効3例、やや有効3例、無効1例で、有効率は42.9%であった。

投与量別の臨床効果をTable 4にまとめた。1日300mg投与の4例の有効率は75.0%、400mg投与17例で

Table 5 Bacteriological effect of DL-8280

| Isolated organism | No. of strains | Disappeared | Persisted | Replaced | Unknown | Efficacy rate (%) |
|-----------------------------|----------------|-------------|-----------|----------|---------|-------------------|
| <i>S. aureus</i> | 19 | 16 | 2 | 1 | | 89.5 |
| <i>S. epidermidis</i> | 7 (1)* | 5 (1) | | 1 | 1 | 100.0 |
| <i>S. pyogenes</i> | 3 | 3 | | | | 100.0 |
| <i>S. agalactiae</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 | | | | |
| <i>P. mirabilis</i> | 1 | | | 1 | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3 | 2 | | 1 | | 100.0 |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | (1) | (1) | | | | |
| <i>P. prevotii</i> | (1) | (1) | | | | |
| <i>P. intermedius</i> | (1) | | | (1) | | |

* () : Probably contaminated organism

Table 6 Sensitivity of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and CEX

| MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|--------------------------|---------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| <i>S. aureus</i> | DL-8280 | | 8 | 9 | 2 | | | | | | | | 19 |
| | NFLX | | | 13 | 4 | | 2 | | | | | | 19 |
| | PPA | | | | | | | | 4 | 7 | 4 | 4 | 19 |
| | CEX | | | | 8 | 7 | | 1 | 1 | 2 | | | 19 |
| <i>S. epidermidis</i> | DL-8280 | | 3 | 3 | | 1 | | | | | | | 7 |
| | NFLX | | 1 | 3 | 2 | 1 | | | | | | | 7 |
| | PPA | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | | 7 |
| | CEX | | | | 3 | 2 | 1 | | 1 | | | | 7 |
| <i>S. pyogenes</i> | DL-8280 | | | | 1 | 2 | | | | | | | 3 |
| | NFLX | | | | | 1 | 2 | | | | | | 3 |
| | PPA | | | | | | | | | | | 3 | 3 |
| | CEX | | | | 3 | | | | | | | | 3 |
| <i>P. aeruginosa</i> | DL-8280 | | | 1 | 2 | | | | | | | | 3 |
| | NFLX | | 2 | 1 | | | | | | | | | 3 |
| | PPA | | | | | | | 2 | 1 | | | | 3 |
| | CEX | | | | | | | | | | 3 | | 3 |

は 82.4%, 600 mg 投与 16 例では 75.0% を示した。600 mg 投与群の無効例 3 例のうちの 2 例は重症例であった。

2) 細菌学的効果

臨床検討した 38 例中, 32 例の病巣から投与前に細菌を分離し得た。*S. aureus* は 19 株を分離し, 消失 16 株, 存続 2 株, 交代 1 株 (*S. pyogenes*) で, 消失率は 89.5% であった。*S. epidermidis* は 7 株を分離し, 消失 5 株, 交代 1 株 (*Corynebacterium* spp.) および不明 1 株で

100.0% の消失率であった。また *S. pyogenes* は 3 株を分離し, すべて消失した。*P. aeruginosa* は 3 株を分離し, 消失 2 株, 1 株は *S. pyogenes* に菌交代した。*P. mirabilis* は 1 株を分離し, *S. epidermidis* に菌交代した。*S. agalactiae*, *K. pneumoniae* は各 1 株ずつを分離したが, いずれも消失した (Table 5)。

同一菌種で 3 株以上病巣から分離できた細菌に対する DL-8280 の MIC 分布を Norfloxacin (NFLX), Pipedimic acid (PPA), Cephalexin (CEX) と比較検討した

(Table 6).

S. aureus (19株) に対する DL-8280 の MIC は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX もピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、分布範囲は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。PPA は全株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CEX は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲であった。この結果は *S. aureus* に対し DL-8280 が NFLX, PPA, CEX に比べ、強い抗菌力を有することを示している。

S. epidermidis (7株) に対する DL-8280 の MIC は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, NFLX は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, PPA は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$, CEX は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ で、DL-8280 の抗菌活性は NFLX とほぼ同等であった。

S. pyogenes (3株) に対する DL-8280 の MIC は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, NFLX は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$, PPA は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CEX は 3株ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. aeruginosa (3株) に対する DL-8280 の MIC は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, NFLX は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, PPA は 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$, CEX は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、DL-8280 の MIC は NFLX より 1管程度劣るものの、PPA より 3管程度優れているという成績が得られた。

3) 副作用および臨床検査値異常

DL-8280 の治験症例 38 例中、2 例に副作用と思われる症状が発現した。1 例は軽度の下痢で 5 日目に発現したが、原疾患が治癒したので投与を終了したところ、副作用も消失した。他の 1 例は軽度の痒痒感で 4 日目に発現、7 日目に投与を中止したところ、処置することなく症状は消失した。2 例とも副作用と本剤との関連については明確に示しなかった。

臨床検査値異常については、DL-8280 の投与前後に検査を実施した症例のうち、白血球減少 1 例 (症例 21)、アルカリフォスファターゼ値上昇 1 例 (症例 22)、白血球増多、尿蛋白異常 1 例 (症例 32) の計 3 例が認められたが、投与終了後正常に復した。これらの本剤との関連については不明であった (Table 7)。

考 察

DL-8280 はピリドンカルボン酸系の新しい経口の合成抗菌剤であり、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有しており¹⁾、皮膚科領域においても種々の化膿性皮膚疾患に対してその臨床効果の検討を試みるに値する薬剤と考えられる。

今回、各種皮膚感染症 38 例に DL-8280 を 1 日 300~600 mg, 5~20 日間経口投与し、臨床効果を確かめるとともに、その効果を裏づけるべく、本剤の皮膚組織移行について、皮膚組織内濃度と血清中濃度を対比させつつ検討を加えた。

200 mg 単回経口投与した時の 3 時間後に測定できた 5 例の皮膚組織内濃度は 1.15~6.10 $\mu\text{g/g}$ で、このうち 1 例は 1.15 $\mu\text{g/g}$ の低い濃度に留まったが、残りの 4 例は 3.60 $\mu\text{g/g}$ 以上であり、本剤の良好な皮膚組織への移行が示唆された。

今回の全治験症例 38 例の臨床効果は、著効率 52.6%、有効率 78.9% であり、特に著効率が優れていると考えられる。

癩、癰腫症、癰、蜂窩織炎、丹毒のような急性化膿性皮膚疾患では、有効率が 93.9% と極めて高い成績が得られた。しかし足趾潰瘍、熱傷潰瘍などの二次感染のような慢性化膿性皮膚疾患では有効率が 42.9% と低かった。このことは従来のいろいろな抗生物質の化膿性皮膚疾患に対する臨床成績同様、慢性例は急性例に比し有効率が劣る傾向を示している。このような症例には強力な外用療法との併用や、積極的な外科的治療が必要であると考える。

なお、本剤の 1 日投与量別の臨床効果を検討したが、300 mg 投与群は 4 例であり、400 mg 投与群の重症例は 2 例であるのに対し、600 mg 投与群の重症例は 7 例あり、投与量と臨床効果との関連性は治験症例数の少ないこともあり明確ではなかった。

細菌学的効果として *S. aureus* (19株) の消失率は 89.5%、*S. epidermidis* (7株) 100.0% など、高い消失率を示した。特にわずか 3 株ではあるが、*P. aeruginosa* 全株が除菌された成績は注目し値する。DL-8280 は *P. aeruginosa* に対する有効性が示唆されており、今後の多症例数での検討がまたれる。

化膿性皮膚疾患の原因菌として最も検出頻度の高かった *S. aureus* の病巣分離株に対する DL-8280 の MIC は全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、同系の薬剤である NFLX および PPA より、また、既に化膿性皮膚疾患に対し臨床的に広く用いられている CEX よりも抗菌力が明らかに強かった。

なお、DL-8280 投与により、投与前の MIC と比較し 3 管以上変動した菌株は認められず、目下のところ、本剤への耐性獲得はないと考えられる。

本治験中、副作用は 2 例に、臨床検査値異常は 3 例に認められたが、いずれも軽度であった。第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて本剤の多くの臨床検討が報告されたが²⁾、副作用は 2,856 例中、99 例に認められ 3.5% の発現率で、重篤な副作用は未だ出現していない。しかし、本剤の副作用には今後とも十分注意する必要がある。

以上の成績から、DL-8280 は化膿性皮膚疾患に使用することができ、かつ有効であるといえる。

Table 7 Laboratory findings

| Case No. | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC | Baso. (%) | Eosino. (%) | Neutro. (%) | Lymph. (%) | Mono. (%) | Plat. ($\times 10^4$) | GOT (U) | GPT (U) | AI-P (U) | γ -GTP (mU/ml) | Total bil. | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) |
|----------|-----------------------|-----------|--------|------|-----------|-------------|-------------|------------|-----------|-------------------------|---------|---------|----------|-----------------------|------------|------------|-----------|------------|-------------|--------------------|
| 1 | B | 428 | 12.1 | 35.6 | 5,800 | 0 | 21 | 70 | 9 | 19.8 | 14 | 5 | 9.1 | 10 | 0.3 | 137 | 3.6 | 102 | 7 | 0.8 |
| | A | 447 | 12.5 | 37.1 | 4,700 | 1 | 10 | 87 | 1 | 16.9 | 22 | 18 | 7.8 | 12 | 0.6 | 137 | 3.2 | 103 | 8 | 0.9 |
| 2 | B | 469 | 14.6 | 43.6 | 7,500 | 0 | 76 | 22 | 2 | 25.5 | 10 | 7 | 4.9 | 7 | 0.2 | 140 | 3.6 | 107 | 9 | 0.7 |
| | A | 427 | 13.6 | 39.6 | 9,700 | 0 | 82 | 16 | 1 | 24.9 | 11 | 8 | 4.5 | 6 | 0.4 | 138 | 3.8 | 106 | 10 | 0.6 |
| 3 | B | 470 | 15.3 | 44.0 | 7,300 | | | | | 28.2 | 13 | 10 | 6.0 | | | 138 | 3.7 | 103 | 13 | 1.1 |
| | A | 472 | 15.2 | 44.6 | 6,500 | 2 | 60 | 31 | 4 | 28.3 | 17 | 6 | 6.2 | 8 | 0.6 | 138 | 3.7 | 99 | 14 | 1.0 |
| 4 | B | 496 | 15.8 | 45.4 | 6,600 | 1 | 53 | 38 | 6 | 31.9 | 17 | 18 | 6.7 | | 0.7 | | | | | |
| | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | B | 497 | 14.7 | 44.5 | 6,900 | | | | | 24.8 | 14 | 7 | 11.9 | | 0.4 | 139 | 3.7 | 103 | 10 | 0.9 |
| | A | 496 | 14.9 | 43.7 | 6,000 | 0 | 65 | 32 | 3 | 20.0 | 17 | 5 | 12.3 | 6 | 0.8 | 139 | 3.7 | 103 | 15 | 0.9 |
| 6 | B | 416 | 12.8 | 38.4 | 7,100 | 0 | 58 | 33 | 7 | 29.5 | 16 | 8 | 3.3 | 8 | 0.2 | 138 | 3.8 | 104 | 12 | 0.8 |
| | A | 402 | 12.7 | 37.2 | 6,300 | 0 | 46 | 44 | 7 | 27.9 | 17 | 10 | 3.7 | 7 | 0.4 | 141 | 3.8 | 107 | 11 | 0.8 |
| 7 | B | 526 | 16.2 | 48.1 | 7,300 | 0 | 73 | 22 | 4 | 23.1 | 15 | 18 | 5.7 | 19 | 0.8 | 139 | 3.4 | 104 | 12 | 1.0 |
| | A | 514 | 15.6 | 47.3 | 6,000 | 0 | 62 | 34 | 4 | 26.2 | 14 | 6 | 5.6 | 14 | 0.6 | 137 | 3.6 | 103 | 14 | 1.0 |
| 8 | B | 506 | 15.1 | 45.5 | 6,600 | 0 | 82 | 9 | 7 | 25.6 | 18 | 7 | 14.1 | 9 | | 140 | 3.7 | 103 | 14 | 0.9 |
| | A | 505 | 15.4 | 45.3 | 4,700 | | | | | 28.3 | 19 | 9 | 17.2 | 6 | 0.5 | 139 | 3.4 | 101 | 10 | 1.0 |
| 9 | B | 457 | 15.1 | 43.6 | 6,400 | 2 | 73 | 16 | 7 | 20.4 | 31 | 18 | 5.0 | 41 | 0.8 | 141 | 4.2 | 105 | 15 | 1.0 |
| | A | 448 | 14.6 | 42.4 | 4,600 | 0 | 65 | 26 | 8 | 22.0 | 23 | 14 | 4.5 | 31 | 0.7 | 141 | 4.0 | 106 | 17 | 0.9 |
| 10 | B | 406 | 11.6 | 34.4 | 6,300 | 0 | 75 | 21 | 3 | 24.7 | 15 | 6 | 7.6 | 5 | 0.4 | 137 | 3.5 | 104 | 11 | 0.9 |
| | A | 388 | 11.3 | 33.1 | 5,700 | 1 | 63 | 31 | 3 | 24.1 | 6 | 9 | 5.1 | 5 | 0.5 | 139 | 3.8 | 105 | 12 | 0.7 |
| 11 | B | 443 | 14.3 | 41.9 | 5,000 | 0 | 47 | 44 | 5 | 58.0 | 11 | 6 | 4.8 | 6 | 0.2 | 138 | 4.1 | 103 | 7 | 1.0 |
| | A | 445 | 14.5 | 42.6 | 6,200 | 4 | 56 | 35 | 5 | 34.4 | 10 | 7 | 4.8 | 14 | 1.0 | 127 | 3.7 | 94 | 9 | 1.0 |
| 12 | B | 415 | 13.0 | 37.9 | 6,500 | 3 | 40 | 52 | 4 | 22.7 | 19 | 10 | 4.7 | 9 | 0.6 | 136 | 3.9 | 104 | 10 | 0.9 |
| | A | 419 | 13.2 | 38.5 | 6,600 | 0 | 46 | 51 | 3 | 25.6 | 18 | 11 | 5.2 | 13 | 0.5 | 138 | 4.0 | 102 | 11 | 1.1 |
| 13 | B | 473 | 16.0 | 46.9 | 15,900 | 0 | 74 | 23 | 3 | 32.5 | 18 | 10 | 7.7 | 15 | 0.5 | 139 | 4.5 | 103 | 10 | 0.9 |
| | A | 480 | 16.2 | 47.4 | 8,900 | 1 | 47 | 40 | 8 | 39.5 | 35 | 28 | 7.7 | 19 | | 140 | 4.9 | 102 | 12 | 0.9 |
| 14 | B | 395 | 12.7 | 36.6 | 5,800 | 0 | 49 | 34 | 15 | 16.7 | 24 | 28 | 4.7 | 7 | 0.6 | 137 | 3.7 | 105 | 13 | 0.8 |
| | A | 406 | 12.7 | 37.8 | 4,700 | | | | | 19.7 | 33 | 34 | 4.8 | 9 | 0.5 | 140 | 3.7 | 104 | 13 | 0.8 |

Table 7 (Continued)

| Case No. | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC | WBC | Baso. (%) | Eosino. (%) | Neutro. (%) | Lymph. (%) | Mono. (%) | Plat. ($\times 10^4$) | GOT (U) | GPT (U) | AI-P (U) | 7-GTP (mU/ml) | Total bil. | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) | |
|----------|-----------------------|-----------|--------|------|--------|-----------|-------------|-------------|------------|-----------|-------------------------|---------|---------|----------|---------------|------------|------------|-----------|------------|-------------|--------------------|--|
| 29 | B | 478 | 15.3 | 45.5 | 22,300 | 22,300 | 0 | 0 | 90 | 8 | 28.2 | 14 | 17 | 2.9 | 31 | 0.8 | 133 | 3.0 | 97 | 12 | 1.1 | |
| | A | 458 | 14.8 | 43.0 | 8,200 | 8,200 | 0 | 1 | 59 | 37 | 38.8 | 12 | 10 | 3.5 | 16 | 0.5 | 137 | 4.0 | 103 | 14 | 0.9 | |
| 30 | B | 472 | 15.9 | 46.1 | 7,000 | 7,000 | 0 | 2 | 58 | 33 | 25.7 | 23 | 26 | 4.2 | 27 | 0.4 | 138 | 3.9 | 100 | 11 | 1.3 | |
| | A | 482 | 15.8 | 47.3 | 6,500 | 6,500 | 0 | 2 | 58 | 35 | 30.0 | 20 | 27 | 3.9 | 26 | 0.3 | 137 | 4.1 | 96 | 10 | 1.1 | |
| 31 | B | 466 | 15.1 | 44.8 | 8,300 | 8,300 | 0 | 1 | 59 | 32 | 29.5 | 15 | 15 | 7.2 | 16 | | 140 | 3.4 | 104 | 15 | | |
| | A | 463 | 14.9 | 44.2 | 7,200 | 7,200 | 0 | 1 | 72 | 22 | 32.5 | 10 | 10 | 8.7 | | 0.2 | 141 | 3.6 | 104 | 12 | 1.1 | |
| 32 | B | 493 | 16.1 | 47.4 | 4,900 | 4,900 | | | | | 32.9 | 55 | 75 | 16.9 | | 0.4 | 135 | 4.2 | 98 | 8 | 0.7 | |
| | A | 507 | 16.2 | 48.8 | 10,000 | 10,000 | | | | | 38.3 | 41 | 58 | 15.9 | | | 133 | 3.7 | 97 | 10 | 0.8 | |
| 33 | B | 534 | 16.0 | 48.0 | 8,000 | 8,000 | 1 | 3 | 68 | 21 | 37.7 | 20 | 36 | 7.7 | 41 | 0.7 | 141 | 3.4 | 102 | 12 | 1.1 | |
| | A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 34 | B | 307 | 10.3 | 30.7 | 5,000 | 5,000 | 0 | 0 | 67 | 24 | 28.0 | 11 | 5 | 8.7 | 8 | 0.3 | 139 | 3.9 | 105 | 13 | 0.8 | |
| | A | 327 | 10.7 | 32.4 | 4,600 | 4,600 | 1 | 1 | 65 | 27 | 25.1 | 11 | 5 | 9.2 | 9 | 0.4 | 139 | 3.8 | 106 | 14 | 0.9 | |
| 35 | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A | 375 | 11.7 | 34.7 | 4,600 | 4,600 | 0 | 5 | 72 | 21 | | | | | | | | | | | | |
| 36 | B | 512 | 16.3 | 47.5 | 7,000 | 7,000 | 2 | 4 | 44 | 46 | 22.0 | 12 | 8 | 6.1 | 6 | 0.4 | 138 | 3.7 | 102 | 12 | 1.1 | |
| | A | 465 | 14.8 | 42.8 | 6,600 | 6,600 | 0 | 5 | 53 | 37 | 20.3 | 12 | 8 | 5.9 | 11 | 0.3 | 138 | 3.9 | 104 | 12 | 1.0 | |
| 37 | B | 502 | 16.8 | 49.9 | 9,400 | 9,400 | | | | | 35.5 | 18 | 16 | 5.5 | 25 | 0.5 | 139 | 4.3 | 99 | 14 | 1.0 | |
| | A | 490 | 16.4 | 48.4 | 11,000 | 11,000 | 0 | 0 | 62 | 35 | 32.8 | 21 | 14 | 5.5 | 23 | 0.4 | 141 | 4.0 | 105 | 17 | 1.0 | |
| 38 | B | 410 | 12.8 | 37.7 | 5,100 | 5,100 | 1 | 1 | 54 | 40 | 24.4 | 16 | 6 | 15.7 | | 0.2 | 141 | 4.0 | 103 | 11 | 0.7 | |
| | A | 373 | 11.8 | 34.0 | 4,500 | 4,500 | 1 | 1 | 41 | 55 | 23.6 | 11 | 5 | 12.5 | 8 | 0.5 | 140 | 3.5 | 108 | 11 | 0.7 | |

B: Before, A: After

結 語

新経口合成抗菌剤 DL-8280 について、200 mg を単回投与した時の本剤の皮膚組織内濃度の測定と、38 症例の化膿性皮膚疾患に対して 1 日 300~600 mg (2~3 回分服)、5~20 日間投与した時の臨床効果の検討を行い、次のような結果を得た。

1. DL-8280 の投与 2~4 時間後の皮膚組織内濃度は 1.15~6.10 $\mu\text{g/g}$ 、水疱内容、滲出液中濃度は 1.48~3.00 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は 1.59~4.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。
2. 化膿性皮膚疾患 38 例に対する DL-8280 の有効率は 78.9% であった。
3. 化膿性皮膚疾患の病巣より分離した病原菌と思われる主な細菌の消失率は、*S. aureus* (19 株) 89.5%、*S. epidermidis* (5 株) 100%、*P. aeruginosa* (3 株) 100%、*S. pyogenes* (3 株) 100% であった。
4. 化膿性皮膚疾患の病原菌と思われる病巣分離株は DL-8280 に対して高い感受性を示した。DL-8280 は NFLX と同等以上、また PPA、CEX よりも強い抗菌

力を示した。

5. 副作用として 1 例に軽度の下痢、1 例に軽度の痒感を認めたが、投与中止により消失した。また臨床検査値異常は、白血球減少 1 例、アルカリフォスファターゼ値上昇 1 例、白血球増多、尿蛋白異常 1 例の計 3 例に認められたが、いずれも軽度で本剤との関連は明確ではなかった。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UME, 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) 藤田恵一, 他 (15 施設): Cefadroxil の浅在性化膿性疾患群に対する臨床評価。臨床評価 10: 175~200, 1982
- 3) 藤田恵一, 他 (15 施設): Norfloxacin の浅在性化膿性疾患に対する臨床評価。臨床評価 11: 133~154, 1983
- 4) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE TREATMENT OF BACTERIAL SKIN INFECTION

TAKANORI TOMIZAWA, JUNKO YAMAGUCHI and MIWAKO KINOSHITA
Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

The results of laboratory examination and clinical trials of DL-8280 were summarized as follows:

1. The skin concentrations of DL-8280 were 1.15~6.10 $\mu\text{g/g}$ at 2~4 hours after oral administration of 200 mg.
2. Thirty-eight patients of bacterial skin infections were given orally at the daily doses of 300~600 mg for 5~20 days. And clinical effect was excellent in 20, good in 10, fair in 5 and poor in 3. The efficacy rate was 78.9%.
3. The eradication rate of isolated organisms was 89.5% in *S. aureus*, 100% in *S. epidermidis*, 100% in *P. aeruginosa*, and 100% in *S. pyogenes*.
4. Antimicrobial activity of DL-8280 against organisms isolated in the clinical studies was equal or superior to that of NFLX and superior to that of PPA and CEX.
5. Side effects in one each case of diarrhea and pruritus were observed.