呼吸器感染症におけるBAY o 9867（Ciprofloxacin）の臨床治験成績

大野　勲・井田士朗・西岡きよ・滝島　任
東北大学医学部第1内科

新たなピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であるBAY o 9867を14名の呼吸器感染症に使用し，その臨床および細菌学的効果と副作用について検討した。

症例は，27才から76才までの男性9例，女性5例で，気管支拡張症6例，慢性気管支炎5例，慢性肺気腫，急性気管支炎，気管支肺炎が各1例であった。起炎菌としては，*Haemophilus influenzae* 4例，*Pseudomonas aeruginosa*（mucoid type）3例，*Branhamella catarrhalis* 2例，*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*，*Streptococcus pneumoniae*，*Escherichia coli*，*Enterobacter cloacae*，*Achromobacter xylosoxidans* が各1例であった。

これらの感染症に本剤1回100～200 mg，1日3回（症例により2回）を1～4週間投与した。その結果，8例において除菌され，5例で不変，1例で菌交代を起した。

臨床症状の改善，検査所見の変化から，有効ないし著効例は14例中8例，有効率は57.1%であった。

BAY o 9867は，ドイツ・バイエル社で新たに開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であり，各種グラム陽性およびグラム陰性菌，特に腸内細菌に対し，強い抗菌力を示し，同系のNorfloxacin，Nalidixic acidより優れた抗菌力を有している[1,2]。

今回，我々は呼吸器感染症14例に本剤を投与し，その臨床効果および副作用について検討した。

Ⅰ．投与対象

27才から76才（平均53才）の14名（男性9名，女性5名）で，12名は慢性呼吸器疾患の二次感染，他2名はそれぞれの基礎疾患に合併する急性呼吸器感染症である。起炎菌の検索は，喀痰定量培養法により，10^7cells/ml以上の菌数を示したものを有意菌とした。

その内訳をみると *H. influenzae* 4株，*P. aeruginosa*（mucoid type）3株，*B. catarrhalis* 2株，*C. pseudodiphtheriticum*，*S. pneumoniae*，*E. coli*，*E. cloacae*，*A. xylosoxidans* 各1株であった（なお，*C. pseudodiphtheriticum* と *A. xylosoxidans* の病原性については，多少問題が残る）。

Ⅱ．投与方法

1日100 mgを1日2～3回，または200 mg 1日3回食後経口服用し，投与期間は1～4週間（平均15日間），総投与量は2.7～16.8 g（平均5.9 g）であった。

Ⅲ．臨床効果の判定

効果判定の基準は，症状（咳嗽，喀痰の軽減，呼吸困難の軽快，ラ音の消失など），臨床検査所見（胸部X線像の陰影改善，白血球数，血沈，CRPの正常化）および細菌学的効果（起炎菌の減少ないし消失）より決定した。

即ち，1週間以内に，症状，検査所見が改善し，細菌学的効果もみられた場合「著効」，1週間以上要した場合「有効」，症状，検査所見の改善または起炎菌に対する効果のいずれかが認められた場合「やや有効」，ともに効果がなかった場合「無効」とした。

Ⅳ．結　果

1．臨床成績

成績をTable 1にまとめた。症例1，2，3はmucoid typeの *P. aeruginosa* が持続的に検出され，他剤にても除菌が困難であった慢性気管支炎である。MICは0.1～0.2 μg/mlであったが，1日300 mg，14日間投与にても除菌できず，自他覚所見も不変であったため，「無効」とした。

症例4は，慢性気管支炎の急性増悪例である。喀痰培養からは，*C. pseudodiphtheriticum* が検出された他は，有意菌を見出せなかった。これに対して，本剤1日300 mgを14日間投与したところ，3日後より症状改善しはじめ，8日後には菌消失した。「有効」と判定した。

症例5，6は同一患者である。気管支拡張症に *H. influenzae* 感染をくり返していたが，本剤を1日300 mg，13日間投与したところ，5日後より症状軽快し，6日後に菌消失したため「著効」と判定した（症例5）。その後，Amoxicillin投与中に，再度 *H. influenzae*（β-lactamase陽性）が出現したため，1日600 mgに増量し，14日間投与した（症例6）。菌は7日後に消失したが，症状改善は10日後より認められたため，「有効」とした。

Table 1 Summary of cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease (Combined disease)	Dose (mg/day)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms						Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
							Before treatment	Count	MIC (μg/ml)	After treatment	Count	MIC (μg/ml)			
1	67	F	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	300	14	4.2	*P. aeruginosa* (mucoid type)	5×10^7	0.2	*P. aeruginosa* (mucoid type)	2×10^7		Unchanged	Poor	(−)
2	27	M	Chronic bronchitis	300	13	3.9	*P. aeruginosa* (mucoid type)	10^8	0.1	*P. aeruginosa* (mucoid type) *S. pneumoniae*	10^8 10^7	0.39	Unchanged Super infected	Poor	(−)
3	48	M	Chronic bronchitis	300	14	4.2	*P. aeruginosa* (mucoid type)	10^8	0.2	*P. aeruginosa* (mucoid type)	10^8		Unchanged	Poor	(−)
4	76	M	Chronic bronchitis	300	14	4.2	*(C. pseudo-diphtheriticum)*	10^7		(−)			Eradicated	Good	(−)
5	53	F	Bronchiectasis (Rheumatoid arthritis)	300	13	3.9	*H. influenzae*	$>10^8$	<0.025	(−)			Eradicated	Excellent	s-GOT 28 → 36
6	53	F	Bronchiectasis (Rheumatoid arthritis)	600	14	8.4	*H. influenzae* (β-lactamase +)	10^8	<0.025	(−)			Eradicated	Good	(−)
7	57	F	Bronchiectasis	300	14	4.2	*H. influenzae*	$>10^8$	<0.025	(−)			Eradicated	Excellent	(−)
8	51	M	Bronchiectasis	300	9	2.7	*B. catarrhalis* (β-lactamase +)	10^8	0.05	(−)			Eradicated	Excellent	s-GPT 28 → 39
9	64	F	Acute bronchitis (Chronic hepatitis)	600	7	4.2	*B. catarrhalis*	3×10^7		(−)			Eradicated	Excellent	(−)
10	57	M	Chronic pulmonary emphysema	200	19.5	3.9	*H. influenzae*	10^8		*S. pneumoniae*	10^8	1.56	Replaced	Fair	Al-P 65 → 127
11	43	M	Bronchopneumonia (Congestive cardiomyopathy)	600	28	16.8	*E. cloacae*	10^8	<0.025	(−)			Eradicated	Good	(−)
12	32	M	Bronchiectasis (Chronic sinusitis)	200 600	14 14	11.2	*S. pneumoniae*	10^7	0.39	(−)			Eradicated	Good	(−)
13	50	M	Bronchiectasis (Chronic hepatitis, Iron deficiency anemia)	300	21	6.3	*E. coli*	3×10^7	<0.025	*E. coli*	10^8		Unchanged	Poor	(−)
14	63	M	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus)	600	7	4.2	*(A. xylosoxidans)*	10^7	3.13	*(A. xylosoxidans)*	5×10^7		Unchanged	Poor	(−)

* Undetermined pathogen

尚，血沈の変動は，合併症の関節リューマチによるものと思われる（Table 4）。

症例7も，気管支拡張症の急性増悪例で喀痰培養より *H. influenzae* が検出された。そこで，本剤を1日300 mg，14日間投与したところ，2日後より症状改善し，7日後には除菌され，検査所見も正常化したため「著効」と判定した。

症例8は，β-lactamase 陽性の *B. catarrhalis* による急性増悪をきたした気管支拡張症である。1日300 mgの投与にて，5日後より症状軽快し，7日後には除菌され，「著効」とした。

症例9は，もともと慢性肝炎の患者であるが，感冒を契機に，咳嗽および膿粘性の喀痰が出現した急性気管支炎の症例である。*B. catarrhalis* が検出され，本剤1日600 mg投与によって3日後に菌消失し，5日後より解熱，咳嗽，喀痰も軽減し，「著効」と判定した。

症例10は，慢性肺気腫の患者で，これまで喀痰中に *P. aeruginosa* や *H. influenzae* が度々検出されていた。今回，*H. influenzae* に対し，初めに本剤1日200 mg投与したところ，2日後より咳嗽，喀痰が軽減し，8日後には菌が消失，胸部異常陰影も改善した。しかし，投与14日目に再び感冒様症状が出現し，呼吸困難が一層ひどくなってきたため，本剤を1日600 mgに増量し，投与を継続したが，症状の改善がみられず，喀痰中に新たに *S. pneumoniae* が検出された。最後は菌交代を起したが，臨床的効果が一時認められたため，「やや有効」とした。

症例11は，心筋症の患者に，*E. cloacae* を起炎菌として発症した気管支肺炎である。1日600 mgを28日間投与したが，7日後には菌は消失し，徐々にではあるが炎症所見も正常化したため，「有効」と判定した。

症例12は，*S. pneumoniae* の感染による急性増悪をきたした気管支拡張症の患者である。本剤1日200 mgの投与を開始したところ，2日後より症状の改善が見られたが，有意菌の消失には15日を要した。しかし，この時点でまだ完全に炎症反応が正常に復していなかったため，今度は本剤を1日600 mgに増量して，さらに14日間投与を継続したところ，諸検査値は正常化したので，「有効」と判定した。

症例13は，急性増悪をくり返している気管支拡張症であるが，今回は，*E. coli* を起炎菌として再燃した。そこで本剤を1日300 mg，21日間投与したが，症状の改善が見られず，喀痰中有意菌も不変のため，「無効」とした。

症例14は，基礎疾患に糖尿病を有する慢性気管支炎の患者であるが，呼吸困難が強いため，10～15 mg/日のprednisoloneを長期間投与されていた。*P. aeruginosa* が他剤にて消失後，CTMを使用していたが，*A. xylosoxidans* が出現してきたため，本剤1日600 mg，7日間投

Table 2 Clinical effects of BAY o 9867

Diagnosis \ Effectiveness	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute bronchitis	1				100
Bronchopneumonia		1			100
Chronic bronchitis		1		4	20.0
Bronchiectasis	3	2		1	83.3
Pulmonary emphysema			1		0.0
Total	4	4	1	5	57.1

Table 3 Bacteriological effects of BAY o 9867

Organism	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Super infected
S. pneumoniae	1				
B. catarrhalis	2				
*C. pseudodiphtheriticum**	1				
E. coli			1		
E. cloacae	1				
P. aeruginosa (mucoid type)			3		1 (*S. pneumoniae*)
*A. xylosoxidans**			1		
H. influenzae	3			1 (*S. pneumoniae*)	

*: Undetermined pathogen

Table 4 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867

Case No.	Daily dose (mg)	Total dose (g) (Duration) (days)	Before (B) & After (A)	Peripheral blood					Liver function					Renal function		CRP	ESR (60')
				RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/mm^3$)	Eosino. (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	LDH (U)	γ-GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)		
1	300	4.2 (14)	B	477	14.3	43.0	5,000	5	19	7	65	354	9	13	0.9	−	35
			A	462	14.1	41.6	4,400	4	21	11	75	376	12	15	0.9		16
2	300	3.9 (13)	B	564	16.7	48.2	9,400	1	22	40	74	325	24	10	1.2	±	2
			A	564	16.7	48.0	6,600	0	18	18	78	258	16	12	1.2		
3	300	4.2 (14)	B	590	16.2	50.2	8,100	2	19	13	77	277		11	1.3	±	14
			A														40
4	300	4.2 (14)	B	497	15.2	45.1	8,300	4	20	13	92	334	24	13	1.3	−	43
			A	499	15.5	45.7	8,200	5	23	15	103	383		16	1.3	−	35
5	300	3.9 (13)	B	425	10.3	31.7	7,800	2	28	14	96	381		13	0.9	±	90
			A	408	10.6	31.1	8,300	0	36	22	98	396		13	1.0	+	157
6	600	8.4 (14)	B	390	10.9	30.6	13,200	1	26	15	96	366		11	1.0	3 +	96
			A	384	10.0	29.9	7,600	1	24	14	91	368		12	1.0		115
7	300	4.2 (14)	B	451	13.6	40.5	7,500	4	16	10	91	339	10	11	1.0	±	126
			A	428	13.2	39.0	5,700	3	20	12	94	295	9	14	1.0	−	15
8	300	2.7 (9)	B	546	15.5	47.1	7,900	0	26	28	76	363		20	1.4	−	65
			A	580	16.9	49.9	8,800	1	34	39	80	381	137	23	1.5	−	15
9	600	4.2 (7)	B	423	13.5	39.4	8,000	6	57	62	54	512					78
			A	365	11.6	34.4	6,700	4	57	55	51	454		9	1.2	−	53
10	200	3.9 (19.5)	B	578	16.6	51.4	7,300	7	18	12	65	321		11	1.1	−	3
			A	567	16.3	51.1	13,200	0	29	27	127	328		15	1.2	5 +	43
11	600	16.8 (28)	B	518	13.1	41.3	8,100	2	33	22	98	577	67	40	2.2	±	5
			A	565	13.7	43.2	4,900	3	34	26	105	444		41	2.1	−	6
12	200 ↓ 600	11.2 (28)	B	503	14.1	40.7	24,400	0	19	13	67	381		9	1.3	6 +	67
			A	507	13.7	41.5	7,000	4	19	18	62	273		8	1.2		30
13	300	6.3 (21)	B	352	12.0	34.2	13,500	0	93	68	141	318	185	16	1.8	3 +	80
			A	272	9.2	27.0	10,200	0	110	50	150	398	262	10	1.7	+	108
14	600	4.2 (7)	B	435	12.7	38.1	10,800	2	23	21	103	423		9	1.5	4 +	90
			A	442	12.7	38.1	9,600	6	24	29	119	495		15	1.5	+	23

与した。この間，臨床的にも細菌学的にも不変で，炎症所見に若干の改善がみられたものの，胸部レ線写真で新たな陰影の増加を認めたため，「無効」と判定した。

疾患別臨床効果を Table 2 にまとめた。表に示される通り，有効以上が14例中8例（著効4例，有効4例），有効率57.1%であった。

細菌学的効果については病原性の定かでない *C. pseudodiphtheriticum* と *A. xylosoxidans* を加えて分離された14株中8株は完全に菌消失，*H. influenzae* の1株は *S. pneumoniae* に菌交代，*P. aeruginosa* 3株を含む5株は菌不変であった（Table 3）。

2．副作用

本剤投与による自他覚的副作用は全例に認められなかった。検査値の異常については，2例に軽度の transaminase 値の上昇と，また別の1例に alkaline-phosphatase 値の上昇が認められた他は腎機能障害，アレルギー反応などの出現は見られなかった（Table 4）。

V．考　　察

BAY o 9867 は新たに開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤であるが，今回，本剤を14例の急性あるいは慢性の呼吸器感染症の患者に使用し，その臨床的効果と細菌学的効果について検討した。細菌学的効果については，分離菌14株のうち8株が除菌され，期待に違わぬ好成績が得られた。即ち，*H. influenzae* 3株（β-lactamase 陽性1株），*B. catarrhalis* 2株（β-lactamase 陽性1株），*S. pneumoniae*，*E. cloacae*，*C. pseudodiphtheriticum* 1株は，完全に除菌できた。各菌の本剤に対する MIC をみると，*C. pseudodiphtheriticum* に関しては測定できなかったが，症例12における *S. pneumoniae* を除いては，<0.025～0.05と，従来の報告通り小さかった。*S. pneumoniae* に関しては，症例12では MIC が0.39と他の報告[1,3]より小さく，1日200 mg 投与で除菌されているのに対し，症例2では，同じ MIC でありながら，1日300 mg 投与で重複感染として出現している。症例2は，病変が細気管支領域にまでおよぶ慢性疾患であり，喀痰量も多く，正常者に比べ組織移行や喀痰中濃度の低下が予想され，増量を検討すべきであったかもしれない。

症例10で菌交代として出現してきた *S. pneumoniae* は，MIC が1.56と大きく，1回100 mg の投与量ではいうまでもなく，1回200 mg に増量しても，その血中濃度を考えると[4]，除菌は困難と思われる。症例1，2，3の *P. aeruginosa*（mucoid type）は，MIC が0.1～0.2で本剤に対する感受性はありながら，除菌されなかった。*P. aeruginosa* に対し本剤は優れた抗菌力を示すが[1,3]，mucoid type では，slime による抗菌剤の活性部位への浸透障害が考えられており，*in vivo* では多くの抗菌剤に対して難治性であることが多い[5]。事実これらの症例では，種々の抗菌剤にても除菌不可能であった。症例13の *E. coli* は，MIC は小さいながら，菌数不変であり，組織移行などに問題があると思われ，投与量を増加する必要があったかもしれない。

症例14の *A. xylosoxidans* は，MIC 3.13と大きく除菌できなかったが，他のブドウ糖非発酵菌と共に本剤に対しても感受性の低いものが多いように思われる[3,6]。

以上14例の呼吸器感染症に本剤を使用した結果からは，今までの報告通りグラム陽性菌から陰性菌まで広く優れた抗菌力を有することが認められ，臨床的に有用であることが証明された。しかし，恐らくは内服による不充分な組織内移行から *in vitro* では高感受性であっても実際には臨床的に効果を現わすに至らなかった症例もいくつかあり，今後この点について検討が必要と思われる。また，副作用に関しては，胃腸障害等自覚的他覚的な異常は全く見られず，検査値異常で軽度の肝機能障害を認める例が3例ほどあった他には腎機能障害，好酸球増多等のアレルギー反応を認めなかったことは特筆に価する。

文　　献

1) Wise, R. ; J. M. Andrews & L. J. Edwards : *In vitro* activity of BAY o 9867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 559～564, 1983

2) Shrire, L. ; J. Saunders, R. Traynor & H. J. Koornhof : A laboratory assessment of ciprofloxacin and comparable antimicrobial agents. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 328～332, 1984

3) Fass, R. J. : *In vitro* activity of ciprofloxacin(BAY o 9867). Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 568～574, 1983

4) Hoffler, D. ; A. Dalhoff, W. Gau, D. Beermann & A. Michl : Dose-and sex-independent disposition of ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 363～366, 1984

5) Slack, M. P. E. & W. W. Nichols : Antibiotic penetration through bacterial capsules and exopolysaccharides. J. Antimicrob. Chemother. 10 : 368～372, 1982

6) Chin.N.-X. & H. Neu : Ciprofloxacin, a quinoline carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 319～326, 1984

CLINICAL TRIALS OF BAY o 9867(CIPROFLOXACIN) IN THE PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

ISAO OHNO, SHIROH IDA, KIYO NISHIOKA and TAMOTSU TAKISHIMA
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine.

BAY o 9867(Ciprofloxacin), a newly synthesized pyridone carboxylic acid antibacterial agent, was administered to 14 patients with respiratory tract infections. Quantitative cultures of the sputum revealed *H. influenzae*(4 strains), *P. aeruginosa*(mucoid type)(3 strains), *B. catarrhalis* (2 strains) and *C. pseudodiphtheriticum*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae* and *A. xylosoxidans* (one strain each) as significant causative organisms.

The drug was administered orally at a daily dose of 200 to 600mg (distributed 2～3 times a day) for 1 to 4 weeks for the treatment of these bacterial infections. Among 14 patients, the organisms were eradicated in 7 patients. The kinds and the amount of bacteria remained unchanged in 5 patients and microbial substitution took place in 1 patient.

Global evaluation including clinical efficacy, such as the relief of symptoms and the improvement of laboratory findings, revealed that 8 of 14 patients had good or excellent responses.

During the drug administration, no subjective symptoms or objective signs were observed. Slight impairment of the liver function was discovered in some cases, but this did not seem to be serious because the laboratory data normalized immediately after discontinuation of the drug.