

BAY o 9867 に関する基礎的・臨床的研究

青沼清一・小野玲子・大谷紀子・大沼菊夫
渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

新合成経口抗菌剤 BAY o 9867 について臨床分離病原細菌 6 菌種 120 株に対する抗菌力を Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により検討し、呼吸器感染症 6 例と尿路感染症 1 例に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用についても検討した。

S. aureus に対し、本剤は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止し、ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり GM よりやや劣るものの NFLX, CPZ より優れていた。*E. coli* に対しては $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の 1 株を除いて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、他剤より優れていた。*K. pneumoniae* に関しては 20 株全株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。*S. marcescens* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育が阻止され、*Enterobacter* においては $100 \mu\text{g/ml}$ の 1 株を除いて $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示していた。*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は $\leq 0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり GM, NFLX より 3 段階、CPZ より 6 段階優れていた。

呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は、気管支炎 2 例中著効 1 例、無効 1 例、肺炎 4 例中やや有効 1 例、無効 3 例であった。本剤投与前の喀痰から分離された *S. pyogenes* 1 株は消失し、*S. aureus* 1 株は持続した。*E. coli* による急性腎盂腎炎の 1 例は菌も消失して臨床的にも有効であった。本剤投与によると思われる発疹・消化器症状等の副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常化として 1 例に GOT および GPT の上昇がみられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された 1 位に cyclopropyl 基を有するキノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。化学構造的には Norfloxacin (NFLX) と類似しており、Fig. 1 に構造式を示す。本剤は殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有する¹⁾。

今回、我々は各種病原細菌に対する本剤の抗菌力を検討すると共に呼吸器感染症などを有する患者に経口投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

I. 方 法

Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により、主に喀痰から分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* の 6 菌種それぞれ 20 株ずつ、計 120 株に対する BAY o 9867 の MIC を測定し、Norfloxacin (NFLX), Gentamicin (GM), Cefoperazone (CPZ) のそれと比較検討した。Mueller-Hinton Broth (MHB Difco) を用いて各薬剤の倍数希釈系列 ($0.1 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の 12 段階) を作成し、これを

ディスペンサーにより 96 個のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに 0.1 ml ずつ分注した。MHB にて 37°C 、20 時間培養した上記 6 菌種 120 株を滅菌生食水で 10 倍に希釈して、イノキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。接種菌量は *S. aureus* が $10^5/\text{ml}$ 、他の 5 菌種は $10^6/\text{ml}$ となる。菌接種後、 37°C で 20 時間培養した後、肉眼的に混濁の有無を観察することにより菌の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

呼吸器感染症 6 例 (内訳は、気管支炎 2 例、肺炎 4 例) と急性腎盂腎炎 1 例に本剤を経口投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。男性 4 例、女性 3 例で、年齢は $57 \sim 75$ 才である。本剤 200 mg を 1 日 3 回、食後投与とし、投与期間は 3 ~ 14 日である。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

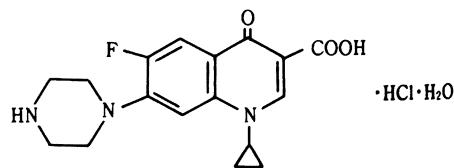
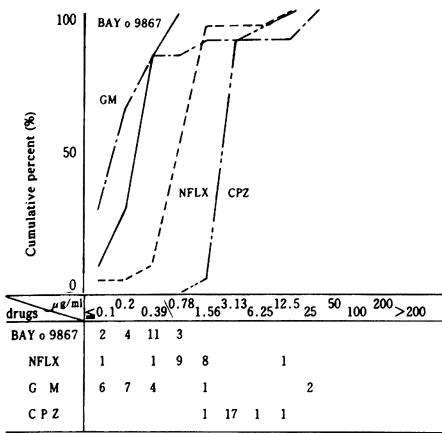
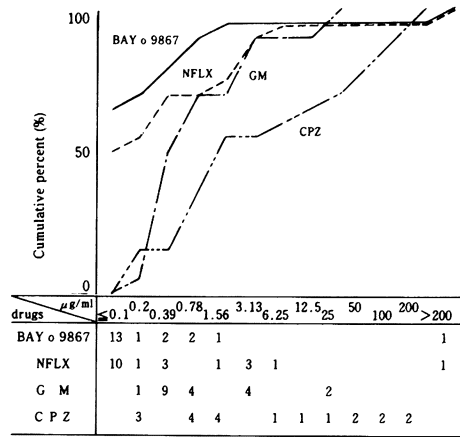


Fig. 2 Distribution and cumulative percentage of MICs of BAY o 9867 and other drugs against *S. aureus* (20 clinical isolates)



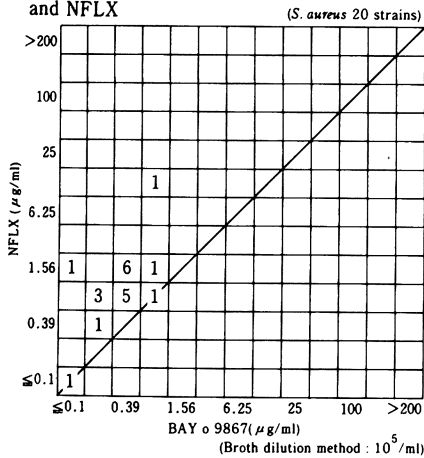
(Broth dilution method : 10⁵/ml)

Fig. 5 Distribution and cumulative percentage of MICs of BAY o 9867 and other drugs against *E. coli* (20 clinical isolates)



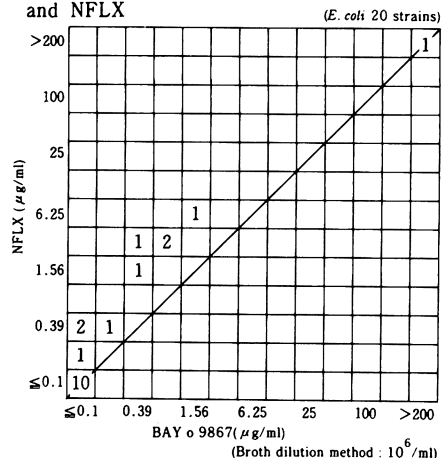
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 3 Correlation of MICs between BAY o 9867 and NFLX (*S. aureus* 20 strains)



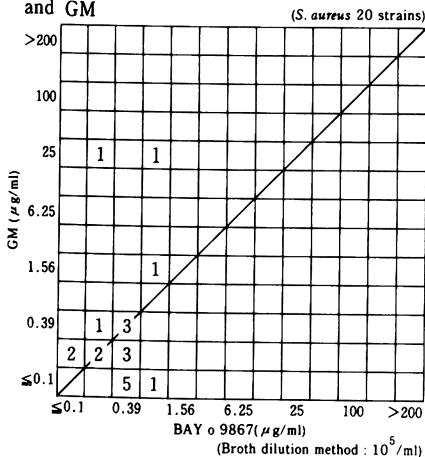
(Broth dilution method : 10⁵/ml)

Fig. 6 Correlation of MICs between BAY o 9867 and NFLX (*E. coli* 20 strains)



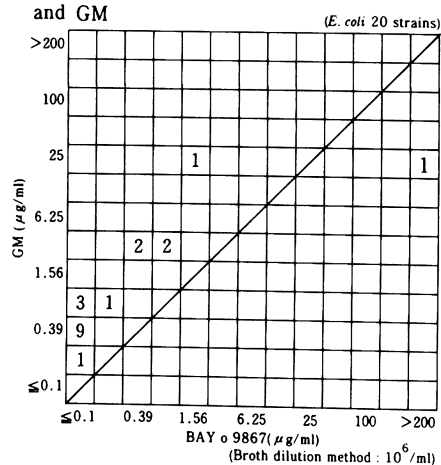
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 4 Correlation of MICs between BAY o 9867 and GM (*S. aureus* 20 strains)



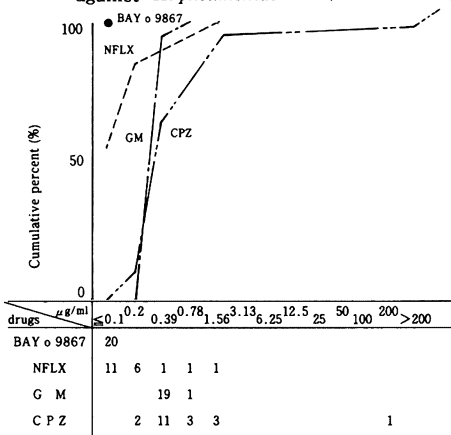
(Broth dilution method : 10⁵/ml)

Fig. 7 Correlation of MICs between BAY o 9867 and GM (*E. coli* 20 strains)



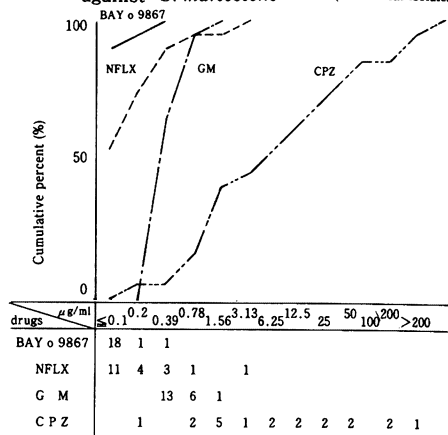
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 8 Distribution and cumulative percentage of MICs of BAY o 9867 and other drugs against *K. pneumoniae* (20 clinical isolates)



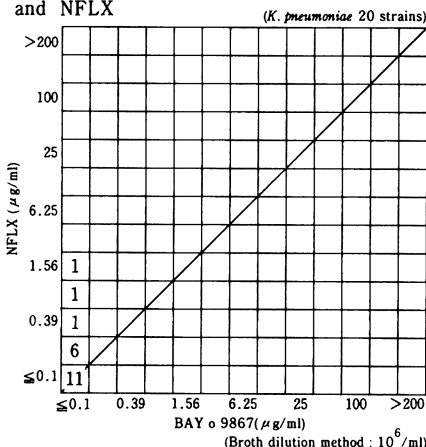
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 11 Distribution and cumulative percentage of MICs of BAY o 9867 and other drugs against *S. marcescens* (20 clinical isolates)



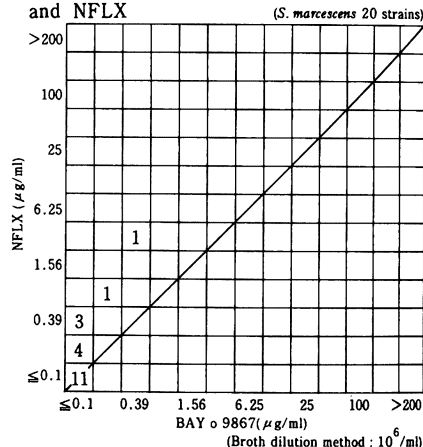
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 9 Correlation of MICs between BAY o 9867 and NFLX (*K. pneumoniae* 20 strains)



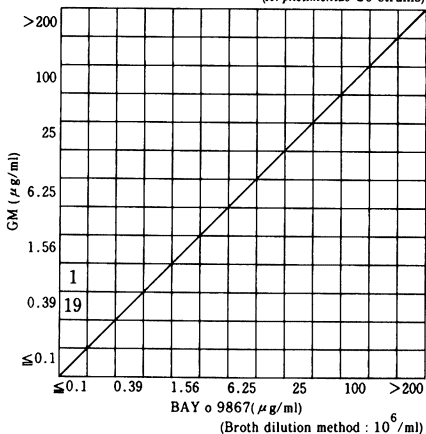
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 12 Correlation of MICs between BAY o 9867 and NFLX (*S. marcescens* 20 strains)



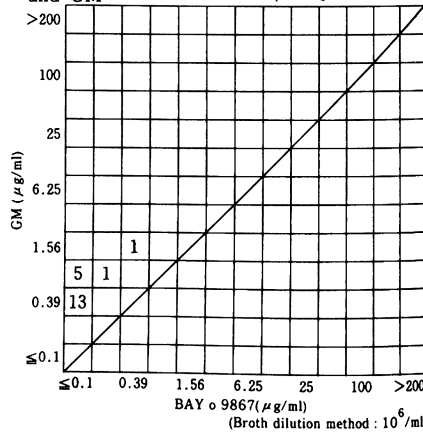
(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 10 Correlation of MICs between BAY o 9867 and GM (*K. pneumoniae* 20 strains)



(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 13 Correlation of MICs between BAY o 9867 and GM (*S. marcescens* 20 strains)



(Broth dilution method : 10⁶/ml)

Fig. 14 Distribution and cumulative percentage of MICs of BAY o 9867 and other drugs against *Enterobacter* (20 clinical isolates)

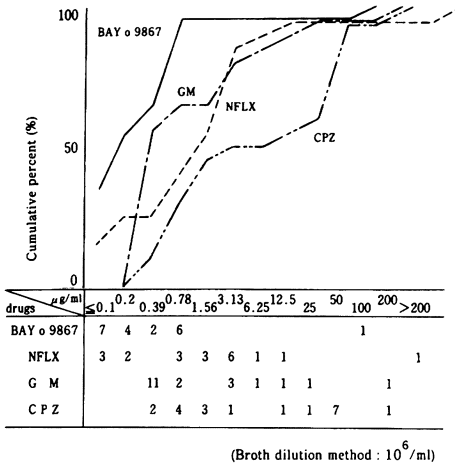


Fig. 17 Distribution and cumulative percentage of MICs of BAY o 9867 and other drugs against *P. aeruginosa* (20 clinical isolates)

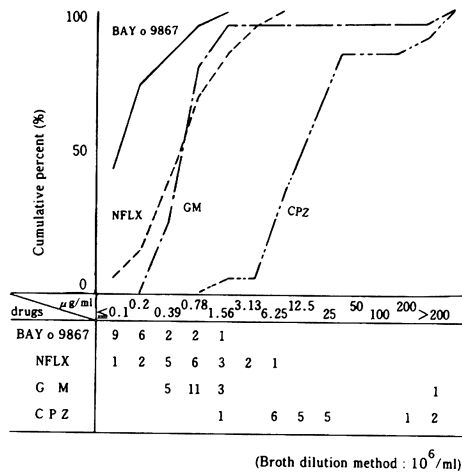


Fig. 15 Correlation of MICs between BAY o 9867 and NFLX (*Enterobacter* 20 strains)

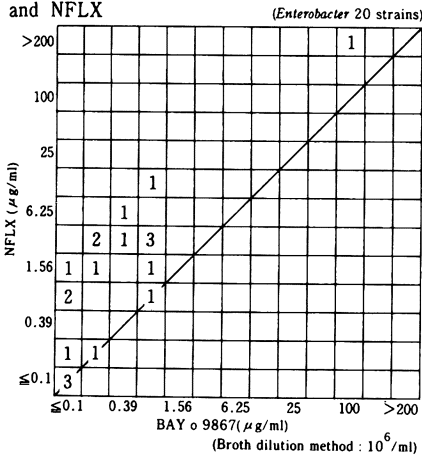


Fig. 18 Correlation of MICs between BAY o 9867 and NFLX (*P. aeruginosa* 20 strains)

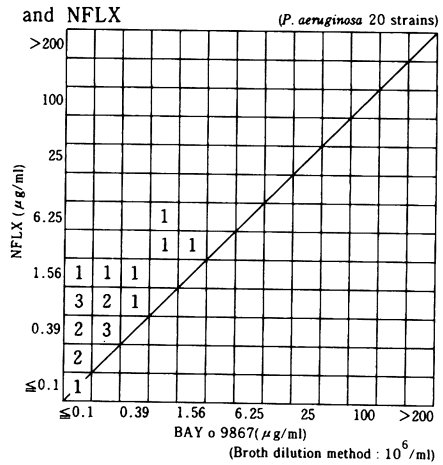


Fig. 16 Correlation of MICs between BAY o 9867 and GM (*Enterobacter* 20 strains)

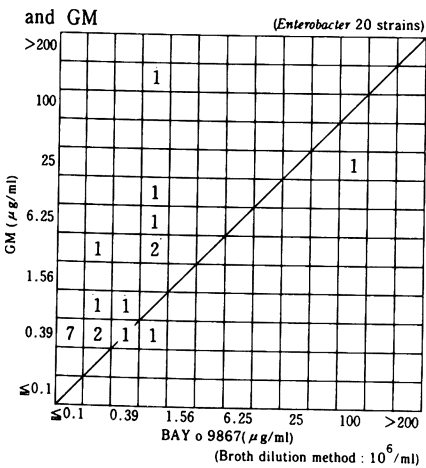


Fig. 19 Correlation of MICs between BAY o 9867 and GM (*P. aeruginosa* 20 strains)

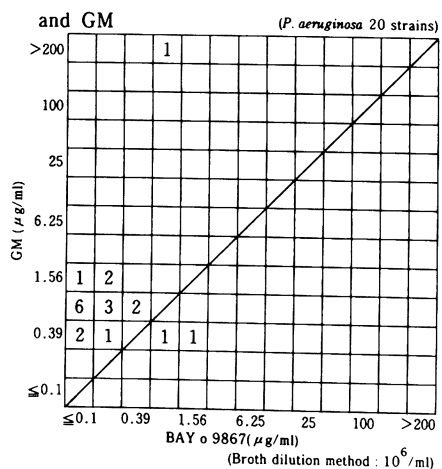


Table 1 Clinical results of BAY o 9867

Case No.	Age · Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg) × days	Organisms	Clinical effect	Side effect	Abnormality in lab. find.
1	66 · F	79	Bronchitis	Lung cancer	600 × 4	N.F. ↓ N.F.	Excellent	(-)	(-)
2	57 · F	43.5	Bronchitis	Lung abscess DM	600 × 7	N.F. ↓ <i>S. pneumoniae</i>	Poor	(-)	(-)
3	75 · F	35	Pneumonia	Chr. Bronchitis Old L. Tbc.	600 × 7	N.F. ↓ N.F.	Fair	(-)	(-)
4	68 · M	55	Pneumonia	(-)	600 × 8	N.F. ↓ N.F.	Poor	(-)	(-)
5	58 · M	49	Pneumonia	L. Tbc.	600 × 6	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	Poor	(-)	(-)
6	74 · M	50	Pneumonia	Lung cancer	600 × 3	<i>S. pyogenes</i> ↓ N.F.	Poor	(-)	(-)
7	58 · M	57	Pyelonephritis	(-)	600 × 14	<i>E. coli</i> (10 ⁸ /ml) ↓ (-)	Good	(-)	GOT ↑ GPT ↑

II. 結 果

1. 抗菌力

S. aureus 20株に対し、BAY o 9867は0.78 μg/ml以下で全株の発育を阻止し、MICのピークは0.39 μg/mlにあり、GMより1段階劣るが、NFLXより1段階、CPZより3段階優れていた (Fig. 2)。NFLXとの相関をみると、NFLXは12.5 μg/mlで本剤は0.78 μg/mlのMICをなすものが1株あり (Fig. 3)、GMのMICが25 μg/mlの2株では本剤に0.2 μg/mlおよび0.78 μg/mlのMICを示した (Fig. 4)。*E. coli* 20株に対する本剤のMICのピークは≤0.1 μg/mlにあり、NFLXよりやや優れ、GMより2段階、CPZよりはるかに優れていた (Fig. 5)。NFLXのMICが>200 μg/mlを示した1株は本剤でも>200 μg/mlと高度耐性であった (Fig. 6)。またGMが25 μg/mlで本剤は1.56 μg/mlの1株がある一方、本剤のMICが>200 μg/mlでGMで25 μg/mlの1株もみられた (Fig. 7)。*K. pneumoniae* 20株に対する本剤のMICは全株≤0.1 μg/mlであり他の3剤より優れていた (Fig. 8)。NFLXおよびGMとの相関を Fig. 9, 10に示した。*S. marcescens* 20株に対する本剤のMIC分布は≤0.1~0.39 μg/mlで、20株中18株は≤0.1 μg/mlで発育が阻止され、これはNFLXよりやや優れ、GMより2段階、CPZよりはるかに優れていた (Fig. 11)。NFLXおよびGMとの感受性相関を Fig. 12, 13に示した。*Enterobacter* 20株に対し本剤は100 μg/mlの1株を除いて

0.78 μg/ml以下で発育を阻止しており、他の3剤より優れていた (Fig. 14)。NFLXとはほぼ相関するが (Fig. 15)、GMに200 μg/mlで本剤に0.78 μg/mlのMICを示す1株が認められた (Fig. 16)。*P. aeruginosa* 20株に対し本剤のMICは≤0.1~1.56 μg/mlに分布し、ピークは≤0.1 μg/mlにあり、NFLXおよびGMより3段階程度、CPZより6段階優れていた (Fig. 17)。NFLXとはほぼ相関するが (Fig. 18)、GMに>200 μg/mlで本剤に0.78 μg/mlのMICを示す1株がみられた (Fig. 19)。

2. 臨床成績

呼吸器感染症6例と尿路感染症1例に対する本剤の臨床成績を Table 1に示した。肺癌患者に併発した気管支炎の1例は、4日間の投与で急速に解熱し、咳嗽および膿性痰の減少がみられ、CRPも正常化し著効を示した。しかし他の1例の気管支炎には無効であった。肺炎4例のうち1例がやや有効の他は無効であった。無効例には重症例も含まれていた。本剤投与前に喀痰から分離された*S. aureus*は持続し、*S. pyogenes*は消失した。*E. coli*による急性腎盂腎炎は、*E. coli*も消失し、臨床症状、検査所見も改善し有効であった。全例において発疹・消化器症状等の副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常化として、1例にGOT (25→53) およびGPT (30→99)の上昇がみられた。

III. 考 按

BAY o 9867は嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグ

ラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している¹⁾。同系のNA, PPAよりはもちろん、NFLXよりも更に強い抗菌力を有している¹⁻⁶⁾。またGM, Amikacin, Cefotaxime, Latamoxef 耐性菌および methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* に対しても強い抗菌力を示すと言う³⁾。今回の我々の検討でも諸家の報告の通りの成績であった。

臨床的検討において、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は、その *in vitro* 抗菌力から期待されるほどの好成績は得られなかった。これは対象に重症例が含まれていたためと考えられる。

緑膿菌に対する BAY o 9867 の抗菌力は、同系の NFLX よりも更に強い。我々は、第31回日本化学療法学会東日本支部総会において、緑膿菌に対する Piperacillin と NFLX の *in vitro* 併用効果について報告した⁷⁾。同様に本剤についても Piperacillin との併用効果を検討してみたい。

文 献

- 1) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 2) MUYTIENS, H. L.; J. R. DE REPE & G. VAN VELDUIZEN: Comparative Activities of Ciprofloxacin (BAY o 9867), Norfloxacin, Pipemidic Acid and Nalidixic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 302

~304, 1984

- 3) CHIN, N. X. & H. C. NEU: Ciprofloxacin, a Quinolone Carboxylic Acid Compound Active Against Aerobic and Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 319~326, 1984
- 4) ELIOPOULOS, G. M.; A. GARDELLA & R. C. MOELLERING, JR.: *In vitro* Activity of Ciprofloxacin, a New Carboxy quinoline Antimicrobial Agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 331~335, 1984
- 5) VAN CAEKENBERGHE, D. L. & S. R. PATTYN: *In Vitro* Activity of Ciprofloxacin Compared with Those of Other New Fluorinated Piperazinyl-Substituted Quinoline Derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 518~521, 1984
- 6) BARRY, A. L.; R. N. JONES, C. THORNSBERRY, L. W. AYERS, E. H. GERLACH, & H. M. SOMMERS: Antibacterial Activities of Ciprofloxacin, Norfloxacin, Oxolinic Acid, Cinoxacin, and Nalidixic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 633~637, 1984
- 7) 青沼清一, 佐々木玲子, 大谷紀子, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 緑膿菌に対する Piperacillin と Norfloxacin の *in vitro* 併用効果。第31回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集: 63, 横浜, 1984

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BAY o 9867 AND
ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON RESPIRATORY TRACT AND
URINARY TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA, REIKO ONO, NORIKO OTANI, KIKUO ONUMA,
AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, The Research Institute
for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

BAY o 9867, a new pyridone carboxylic acid derivative, has been synthesized by Bayer AG, Wuppertal, West Germany. It was shown that this new agent possessed a broad antimicrobial spectrum covering gram-positive cocci and gram-negative bacilli.

Minimal inhibitory concentrations of the agent against each 20 clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* and *P. aeruginosa* were determined by use of Dynatech MIC 2000 system. At a concentration of 0.78 μ g/ml, BAY o 9867 inhibited 100, 90, 95 and 95 percent of the strains of *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* and *P. aeruginosa*, respectively, and at a concentration of 0.1 μ g/ml, this agent inhibited 100 and 90 percent of the strains of *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, respectively.

Six patients suffering from respiratory tract infections and a patient of urinary tract infection received orally 600 mg of BAY o 9867 a day. Each one patient showed an excellent and a good clinical response, while one other patient responded only fairly and other four poorly. No undesirable symptoms and signs due to administration of the drug was observed. In one case, slight elevation of GOT and GPT was observed after administration of the agent.