

## BAY o 9867 の呼吸器感染症に対する使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

慢性気道感染症を中心とした呼吸器感染症35例（肺炎1例，慢性気管支炎の急性増悪28例，急性気管支炎3例，汎細気管支炎3例）にBAY o 9867 1日400 mgを7～14日間投与した。臨床分離菌17株中15株が消失し，除菌率は88.2%であった。また，臨床効果は著効7例，有効25例，やや有効1例，無効1例，不明1例であった（有効率94.1%）。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は，キノリンカルボン酸系の合成経口抗菌剤で，Fig. 1 に示す構造を有しており，1位のシクロプロピル基および6位のフッ素を特徴とする。その抗菌力は同系統の Norfloxacin (NFLX)，Enoxacin (ENX)，Ofloxacin (OFLX) に比し2～4倍すぐれており，しかも bacteriocidal に作用する。また，グラム陽性菌，緑膿菌・セラチアを含むグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを示す。本剤は消化管からの吸収が良好で，高い血中および組織内濃度を長時間示すといわれる<sup>1)</sup>。また喀痰中濃度も良好であり，慢性気道感染症を中心とした RTI にも臨床効果が期待される。

そこで我々は，慢性気管支炎28例を含む35例の呼吸器感染症に本剤を投与し，その薬効を検討するとともに，副作用および臨床検査値の変動等の安全性についても検討を加えたので報告する。

## I. 対象と方法

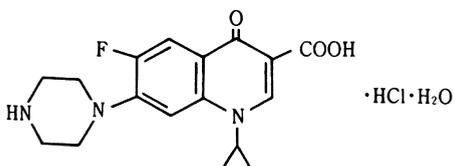
## 1. 対象

25歳から83歳までの成人で，男性17例，女性18例，計35例である。臨床診断名は，肺炎1例，慢性気管支炎の急性増悪28例，急性気管支炎3例，汎細気管支炎3例である。うち汎細気管支炎の1例 (Case 35) はマイコプラズマ感染の可能性が高いため，安全性のみの採用とした。臨床効果を検討した症例のうち基礎疾患を有するのは30例であった。

## 2. 投与方法，投与量および投与期間

BAY o 9867 を1日量400 mg 経口投与した。うち1日200 mg 2回投与は30例，1日100 mg 4回投与は5例

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



であった。投与期間は7日間25例，10日間3例，14日間7例であった (Table 1)。

## 3. 効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前，3日後，7日後，14日後に判定した。

著効：起炎菌が3日以内に消失し，発熱，咳，痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し，CRP, WBC, ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか，著明に減少し，臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか，14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても，14日たっても消失せず，14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり，菌交代症を来したものの，または臨床症状および臨床検査値の改善のまったく見られないもの，あるいは悪化したもの。

## II. 成績

## 1. 成績

臨床分離菌は17株あり，*Haemophilus influenzae* 11株，*Serratia* sp. 2株，*Streptococcus pneumoniae*，*Staphylococcus aureus*，*Branhamella*，*Pseudomonas aeruginosa* それぞれ1株であった。うち，*P. aeruginosa* の1株は菌量の著明減少を示したが消失はしなかった。また *H. influenzae* の1株は *S. pneumoniae* との混合感染を起こした。他の15株は消失した (除菌率88.2%)。

また臨床効果はマイコプラズマ感染の可能性が高い汎細気管支炎の1例 (Case 35) を除いた34例についてみると著効7例，有効25例，やや有効1例，無効1例であった (有効率94.1%) (Table 1～3)。

## 2. 副作用及び臨床検査値異常

1例に本剤によると思われる軽い舌先端部の痺れ感を

Table 1 - 1 Clinical results of BAY o 9867 on respiratory tract infection

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mgxtimesxdays)	Organism isolated		Clinical effect	side effect
						Before	After		
1	R.S.	66 F	Pneumonia	(-)	100 x 4 x 7	<i>Serratia</i>	(-)	Good	(-)
2	M.K.	70 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 x 2 x 7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
3	H.Y.	42 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 x 2 x 10	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
4	K.K.	60 M	Chr. bronchitis	Old l. tbc. Bronchiectasis	200 x 2 x 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
5	Y.T.	83 M	Chr. bronchitis	C. P. E.	200 x 2 x 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
6	A.O.	56 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 x 2 x 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
7	K.T.	27 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 x 2 x 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
8	S.K.	61 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 x 2 x 7	<i>Branhamella</i>	(-)	Good	(-)
9	H.O.	59 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 x 2 x 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
10	N.T.	53 F	Chr. bronchitis	Middle lobe syndr.	200 x 2 x 7	<i>Serratia</i>	(-)	Good	(-)
11	S.T.	75 F	Chr. bronchitis	Old l. tbc. Bronchiectasis	200 x 2 x 14	<i>P. aeruginosa</i> (#)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	Good	(-)
12	K.N.	58 M	Chr. bronchitis	Silico tbc. Asthma bronchitis	200 x 2 x 14	N. F.	N. F.	Good	(-)

N. F. : Normal flora

C. P. E. : Chronic pulmonary emphysema

Table 1-2 Clinical results of BAY o 9867 on respiratory tract infection

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg×times×days)	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
						Before	After		
13	M.W.	61 M	Chr. bronchitis	Old pleurisy C. P. E.	200 × 2 × 10	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
14	M.M.	34 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 × 2 × 10	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
15	E.Y.	72 M	Chr. bronchitis	C. P. E. Old l.tbc.	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
16	M.K.	44 F	Chr. bronchitis	Kartagener syndr.	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
17	T.K.	56 F	Chr. bronchitis	(-)	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
18	H.A.	45 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 × 2 × 7	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
19	N.T.	52 F	Chr. bronchitis	Middle lobe syndr.	200 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
20	H.Y.	42 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	100 × 4 × 14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
21	T.A.	37 F	Chr. bronchitis	Kartagener syndr.	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
22	H.K.	75 M	Chr. bronchitis	C. P. E.	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
23	T.N.	64 F	Chr. bronchitis	C. P. E.	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
24	F.O.	70 F	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	100 × 4 × 7	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)

N. F. : Normal flora

C. P. E. : Chronic pulmonary emphysema

Table 1 - 3 Clinical results of BAY o 9867 on respiratory tract infection

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg×times×days)	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
						Before	After		
25	M. S.	36 M	Chr. bronchitis	Bronchiectasis	200 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Good	(-)
26	M. T.	64 F	Chr. bronchitis	C. P. E.	100 × 4 × 14	N. F.	N. F.	Good	(-)
27	A. N.	41 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis Bronchiectasis	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
28	E. E.	53 F	Chr. bronchitis	(-)	200 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Fair	S-GPT 15→31
29	S. K.	72 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchitis	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Poor	(-)
30	I. E.	59 F	Acute bronchitis	L. tbc.	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
31	M. H.	27 M	Acute bronchitis	Asthma bronchitis	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
32	K. A.	37 M	Acute bronchitis	Old l. tbc.	100 × 4 × 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
33	K. S.	46 F	D. P. B. (acute exacerbation)	(-)	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	Numbness of tongue
34	H. S.	53 F	D. P. B. (acute exacerbation)	(-)	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Good	(-)
35	K. H.	25 F	D. P. B. (acute exacerbation)	Mycoplasma	200 × 2 × 7	N. F.	N. F.	Not valuable	(-)

N. F. : Normal flora

C. P. E. : Chronic pulmonary emphysema

D. P. B. : Diffuse panbronchiolitis

Table 2 Clinical effect of BAY o 9867 on respiratory tract infection

	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluable	Total
Pneumonia		1				1
Chr. bronchitis	5	21	1	1		28
Acute bronchitis	2	1				3
Panbronchiolitis		2			1	3
Total	7	25	1	1	1	35

Efficacy rate=94.1%

Table 3 Bacteriological effect of BAY o 9867

Isolated organisms	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Super infected
<i>H. influenzae</i>	10		1	
<i>S. pneumoniae</i>	1			1
<i>S. aureus</i>	1			
<i>Serratia</i>	2			
<i>Branhamella</i>	1			
<i>P. aeruginosa</i>	0	1		
Total	15	1	1	1

Eliminated rate=88.2%

訴えたものが見られた。これは投与量200 mg 1日2回の症例である。この症状は内服3回目より生じ4日間続いたが、内服を続けているうち消失した。その他の神経症状、全身状態に異常を示したものは見られなかった。

また1例にGPTの一過性軽度上昇がみられた。投与前15、投与後31とわずかに正常値を越え、終了後正常値に戻った (Table 1, 4)。

### Ⅲ. 考 察

抗菌剤は最近 cephem 系抗生剤など  $\beta$ -lactam 剤を中心に進歩しつつある。その結果グラム陽性菌に対する抗菌力がやや弱点としてクローズアップされた他、*Acinetobacter* や *S. faecalis*, *S. epidermidis* 等といった  $\beta$ -lactam 剤無効のいわゆる環境由来菌が院内感染起炎菌として注目されるようになってきた。そこで更にスペクトラムの広い、シャープなものとしてキノリンカルボン酸系の抗菌剤が開発されるに至った。

日本ではすでに NFLX, OFLX, ENX 等が開発され、構造中にフッ素を有することから抗菌力が過去のものよりはるかにシャープになっている。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発されたキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤であるが、やはりフッ素を有し、化学構造的には NFLX に類似している。これらのキノリンカルボン酸系抗菌剤はいずれも経口剤であるが、過去のものより吸収および組織内移行が優れており、抗菌力も強化されたため有効性に於て注射剤と比べ遜色ない。また、この系統の抗菌剤

は中枢神経障害を中心とした副作用が問題となっていたが、Ciprofloxacin を含む最近の4つのキノリンカルボン酸系は副作用も少なく、安全性も高いと言われている。

我々は35例の気道感染症 (RTI) に本剤を用い、その薬効・安全性・有用性・忍容性等を検討した。

細菌学的効果は除菌率88.2%、臨床効果も94.1%と高く、薬効は十分高い感觸を得た。

新薬シンポジウムの成績を見ても菌消失率は *S. aureus* 71.4%, *S. pneumoniae* 78.1%, *K. pneumoniae* 85.7%, *H. influenzae* 90.7% であり、その他の GPB, GNB に高い消失率を示した。ただ *P. aeruginosa* は17.1%と低いものであった。臨床効果も有効率は上気道炎84.0%、急性気管支炎72.0%、肺炎81.0%等急性呼吸器感染症の有効率は77.5%であった。また、慢性気管支炎+感染77.7%、気管支喘息+感染100%など、従来化学療法が困難とされる慢性気道感染症の急性増悪に対し71.3%といずれも高い有効率が得られており、対象菌、対象感染症が幅広いことを示している。

新薬シンポジウム内科系の集計で870例中1日投与量600 mg が561症例と最も多かったが、我々は1日400 mg の投与量で検討した。投与方法は1日2回と1日4回があるが、両者合わせて94.1%の有効率は全国平均値よりやや優れた結果であった。本剤200 mg を内服したときの最高血中濃度は1時間後の1.04  $\mu$ g/ml であり、半減期は約3時間後と比較的長い。この時の喀痰内移行をみ

Table 4 - 1 Laboratory findings in patient before and after administration of BAY o 9867

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eo. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	439	8,900	13.3	1	34.6	16	-	14	13	7.0	13.8	0.6
	438	7,700	13.4	0	34.4	11	-	18	6	6.2	13.6	0.7
2	484	5,100	14.6	2	32.1	17	+ 3	24	15	6.3	9.8	1.0
	493	5,500	14.4	3	37.9	3	-	25	15	5.9	10.7	1.0
3	549	11,800	15.3	0	27.3	14	+ 3	36	41	8.9	12.1	1.1
	572	15,900	16.1	0	30.1	20	+ 1	23	28	7.7	14.8	0.8
4	380	9,600	10.3	1	42.7	82	+ 2	26	11	6.4	11.1	0.6
	400	6,800	10.5	1	43.6	76	-	20	12	5.6	10.5	0.6
5	379	6,600	11.7	3	26.5	13	-	21	15	8.3	12.1	0.6
	401	5,900	12.5	4	23.3	12	-	20	16	7.5	12.5	0.6
6	453	7,400	13.9	5	32.4	20	+ 2	28	16	8.6	12.5	0.8
	438	9,400	13.7	3	31.6	4	-	19	13	7.9	15.4	0.8
7	563	6,500	16.3	0	23.5	10	+ 2	12	11	0.6	8.5	0.4
	562	9,800	16.4	1	16.5	5	-	14	10	0.6	9.2	0.5
8	390	6,800	13.0	0	27.0	8	+ 1	20	9	5.5	13.6	0.8
	410	7,600	13.6	0	34.7	8	-	21	8	5.4	12.2	0.7
9	419	7,700	12.7	0	25.1	43	+ 4	18	15	7.4	9.8	0.7
	446	4,700	13.6	0	34.9	35	-	20	13	6.2	12.9	0.8
10	491	8,000	13.7	4	21.0	14	+ 2	21	24	8.0	13.5	0.7
	457	5,500	12.9	1	23.5	10	-	24	25	7.2	13.6	0.7
11	385	10,100	12.2	1	29.5	32	+ 2	24	7	7.6	18.4	0.8
	394	7,700	12.1	1	21.8	110	+ 2	16	8	6.4	16.5	0.7
12	450	7,200	14.8	0	23.1	14	+ 4	34	61	5.8	10.5	0.7
	451	6,200	14.8	0	22.1	3	-	33	43	7.0	10.6	0.7
13	410	5,900	14.5	0	20.6	10	-	22	13	4.8	20.0	1.0
	392	6,800	14.0	0	20.0	4	-	21	12	4.9	19.9	1.1
14	526	15,700	14.9	0	36.3	7	+ 2	15	9	3.6	10.4	0.6
	502	8,200	14.0	0	37.2	10	+ 1	18	11	3.9	8.8	0.6
15	447	16,700	13.6	0	27.2	34	+ 2	21	15	6.0	10.8	1.1
	440	7,300	13.5	0	25.8	11	-	20	14	5.5	10.8	1.1
16	435	5,700	12.2	1	31.4	18	+ 2	10	10	3.3	12.5	0.5
	452	3,200	12.8	2		3	-	12	7	3.2	12.0	0.5
17	465	8,200	13.3	1	35.5	38	+ 3	27	18	8.4	12.9	0.6
	449	4,800	13.2	1	31.0	2	-	25	18	7.7	12.6	0.6
18	494	9,300	12.5	3	43.1	10	+ 1	27	17	6.8	10.6	0.9
	491	9,400	14.6	1	52.8	12	-	15	21	6.2	9.5	0.9
19	463	9,100	12.4	0	26.5	7	+ 2	16	3	7.7	10.2	0.7
	460	5,100	12.7	1	22.6	6	-	21	19	7.3	14.6	0.7
20	549	11,800	15.3	0	27.3	14	+ 3	36	41	8.9	16.5	1.1
	572	15,900	16.1	0	30.1	20	-	23	28	7.7	12.6	1.0

Before

After

Table 4-2 Laboratory findings in patient before and after administration of BAY o 9867

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eo. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR [60min]	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
21	456	9,200	13.7	0	38.1	27	+ 4	21	20	7.4	10.4	0.7
	421	7,300	12.5	0	40.2	25	-	15	13	6.8	15.1	0.7
22	566	10,900	16.8	1	33.3	45	+ 3	33	19	6.2	13.7	0.9
	567	8,500	16.9	2	37.8	3	-	30	29	7.8	18.5	0.9
23	414	5,400	12.3	3	26.2	4	+ 1	19	13	7.1	14.7	0.7
	382	4,800	11.5	0	24.4	4	-	20	15	7.0	15.0	0.7
24	372	5,600	11.7	2	22.2	32	-	36	30	7.0	14.3	0.7
	429	10,400	13.6	0	34.2	28	-	36	25	8.5	14.5	0.8
25	463	5,800	14.6	0	23.4	8	-	37	13	4.8	14.2	0.9
	430	4,000	14.2	0	27.1	7	-	36	28	9.7	9.9	0.7
26	363	7,600	12.3	0	28.9	23	-	35	22	9.4	16.0	0.8
	376	6,000	12.4	0	30.8	9	-	29	17	4.2	15.4	0.7
27	570	6,300	15.5	0	26.3	5	+ 2	33	25	8.5	12.9	1.0
	573	4,800	15.4	1	22.5	1	-	31	26	8.3	13.9	0.7
28	401	5,800	13.6	0	31.9	23	+ 2	21	15	4.3	14.0	0.8
	388	4,000	13.1	1	33.8	10	-	28	31	5.1	17.5	0.7
29	455	11,500	13.3	2	38.8	7	+ 3	16	12	6.6	14.2	0.7
	451	12,000	13.0	1	36.5	38	+ 4	18	15	6.3	14.1	0.7
30	406	6,700	12.4	2	32.7	40	+ 2	18	11	8.6	15.2	0.7
	430	8,200	12.9	0	42.6	49	$\pm$	15	10	10.1	15.1	0.7
31	524	6,900	15.8	14	29.4	1	-	24	17	5.7	6.5	0.4
	485	5,200	15.2	9	25.8	1	-	18	17	5.8	7.0	0.4
32	488	10,300	14.3	0	42.8	56	+ 3	50	39	11.9	16.1	0.9
	479	5,900	14.2	1	32.9	12	-	26	21	6.2	20.9	1.0
33	455	9,300	13.1	0	41.4	3	+ 2	24	12	5.2	12.5	0.8
	465	7,000	12.9	0	38.4	3	-	17	13	4.1	13.7	0.8
34	468	6,500	13.9	0	30.8	15	+ 1	24	18	16.3	13.8	0.7
	454	5,100	13.2	0	41.6	7	-	20	16	7.5	14.5	0.7
35	491	7,900	14.9	2	39.4	60	+ 4	25	11	6.2	7.7	0.8
	459	7,900	13.8	0	36.0	70	+ 1	26	11	7.5	10.0	0.9

Before

After

ると、内服後2～4時間で $0.69 \mu\text{g/ml}$ を示したという報告もあり、喀痰内移行率は60～70%とかなり高いものと言える。従ってRTIには1回200 mg 1日2～3回、重症には4回投与が適当であろうと考える。

キノリンカルボン酸系抗菌剤の副作用は、以前から神経症状が問題となっているが、NFLX, OFLX, ENX等はその以前のものに比べ、頻度・程度共にはるかに少ないことが知られている。2575症例におけるBAY o 9867の成績では、ふらつき、めまい、頭痛などの神経症状が

中等度4例、軽度7例合計11例(0.4%)と少なく、重篤なものは1例も報告されなかった。一般に経口抗生剤にみられるように胃腸障害は2.1%と多いものではなく、程度も軽いものが多かった。発疹・痒痒感などの過敏性反応も10例(0.4%)とわずかであった。我々の35例中1例が舌先端部のしびれ感を訴えたのみであり、BAY o 9867は副作用の少ないものであることが知られた。

また臨床検査値異常として我々はGPTの一過性上昇を経験したが、2575例中好酸球増多、GOT・GPT上昇

など全体で94例 (3.65%) が報告されている。この頻度は経口セフェム剤, 経口ペニシリン剤などに比べむしろ低い頻度であり, BAY o 9867 の安全性が確かめられたと言ってよい。

剤型的にも特に内服しにくい点はなく本剤の忍容性も良いと評価する。

以上, 薬効・安全性・有用性・忍容性すべての方向か

ら検討した結果, 4つの新しいキノリンカルボン酸系抗菌剤の中でも上位にランクされるものであると言えよう。

#### 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

## CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital.

Clinical efficacy and safety of BAY o 9867, a new antimicrobial agent, were studied in 35 patients with mainly chronic respiratory tract infection.

The drug was administered at a daily dose of 400 mg divided into 2 or 4 times for 7 to 14 days.

Clinical responses were excellent in 7 cases, good in 25 cases, fair in one case, and one case with panbronchiolitis was not evaluated because of a suspicion of *mycoplasma* infection (efficacy rate of 94.1%). Eradication of bacteria was noted in 15 of 17 strains (88.2%).

As adverse drug reaction, slight numbness of tongue and slight increase in S-GPT were noted in each one case.