

## BAY o 9867 (Ciprofloxacin) にかんする基礎的および臨床的検討

武田博明・高村研二・河野浩太・小林宏行  
杏林大学第一内科

キノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である BAY o 9867 (Ciprofloxacin) について基礎的ならびに臨床的に検討し、以下の成績を得た。

家兎のリンパ液への移行は良好であり、組織移行性の良好性が示唆された。

臨床的には、26例の呼吸器感染症（慢性気道感染症25例、肺炎1例）に400mg から800 mg の経口投与を行なった。

臨床効果は、著効1例、有効18例、やや有効2例、無効5例で有効以上の有効率は73.1%であり、有用性が示唆された。

副作用はめまいが1例、下痢が1例に認められた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は新しく開発されたキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤であり、グラム陽性菌および陰性菌などに幅広くそして強い抗菌力を示し、とくに近年臨床的に問題となってきた緑膿菌に対しても強い試験管内抗菌力を有している。

著者らは、本剤の吸収排泄にかんする実験的観察および臨床的検討により、有用性にかんする成績を得たので報告する。

### I. 家兎を用いた実験的検討

著者らは、血液—組織間液—リンパ液という薬剤の移行を考慮し、血液とリンパ液中の薬剤濃度を測定することにより、組織間液での本剤の濃度をまず実験的に検討した。

#### 1. 方法

2.5 kg の成熟家兎2羽 (No. 1 ウサギは free diet, No. 2 ウサギは一中夜絶食) に腰椎ブロック施行後、左右リンパ本幹と左股動脈にカテーテルを挿入した。

前採血、および前の左右リンパ液採取後、胃管を挿入し、生食5 ml に溶解した BAY o 9867 を50 mg/kg 注入した。

注入後血液は30分毎に、リンパ液は10分毎に採取し、操作は No. 1 ウサギは投与後3時間まで、No. 2 ウサギは4時間まで行なった。

抗菌剤濃度は *E. coli* Kp株を用いた Agar well 法により測定した。

#### 2. 成績

右リンパ本幹リンパ流量は0.2~0.3 ml/min であり、左リンパ流量は約1 ml/min であった。

No. 1 ウサギでは、最高血中濃度は180分にみられ

0.63  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方リンパ液中濃度は、血中濃度とほぼ相関しつつ上昇し、右リンパ液では150分で0.47  $\mu\text{g/ml}$ 、左リンパ液では180分で0.60  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度とほぼ同値が示された (Fig 1)。

No. 2 ウサギでも濃度推移は No. 1 ウサギとほぼ同様の傾向を示していたが、最高血中濃度は150分で1.74  $\mu\text{g/ml}$  であり、No. 1 ウサギよりも明らかに高値であった。右リンパ液では、180分で1.68  $\mu\text{g/ml}$ 、左リンパ液では210分で1.93  $\mu\text{g/ml}$  が最高値であった。また左リンパ液中最高濃度は、180分以後は血中濃度よりも高値であった (Fig 2)。

リンパ液と血清中の濃度比は、No. 1 ウサギでは右リンパ液では0.19~0.79、平均0.47、左リンパ液では0.15~0.95、平均0.67であった。一方 No. 2 ウサギでは、右リンパ液では0.18~1.20、平均0.79、左リンパ液では0.24~1.38、平均0.88と算出された。

### II. 臨床的効果

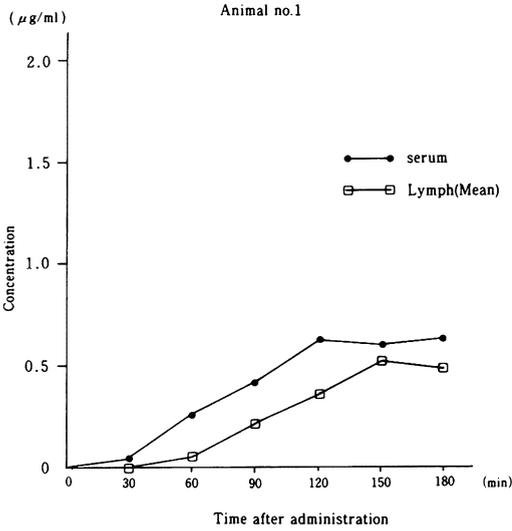
#### 1. 対象と方法

対象は24才から73才の26例の呼吸器感染症であり、そのうちわけは慢性気道感染症25例（慢性気管支炎14例、気管支拡張症7例、びまん性汎細気管支炎4例）、肺炎1例である。

投与方法は、本剤1回200 mg を1日3回投与が11例、2回投与が2例、2回投与で臨床的改善が十分でなかったため、3回投与に増量した例が1例 (Case 21) である。また1回300 mg 1日2回投与が1例、400 mg 1日2回投与が11例である。

原則として、本剤使用前後における末梢血所見および臨床症状を観察し、喀痰中細菌検索、さらには可能な限

Fig. 1 Pulmonary lymph and serum levels of BAY o 9867 in rabbits (50mg/kg, p. o.)



		0	30	60	90	120	150	180
Serum		N. D. *	0.04	0.26	0.41	0.62	0.60	0.63
Lymph	L	N. D.	N. D.	0.04	0.23	0.46	0.57	0.60
	R	N. D.	N. D.	0.05	0.19	0.23	0.47	0.36
	Mean	—	—	0.05	0.21	0.35	0.52	0.48

\* N. D. : <0.02

Agar well method

り胸部レ線も検討に加えた。

成績の判定は、本剤投与終了後に行った。

2. 成績

1) 症例の背景分析 (Table 1)

慢性気管支炎14例のうち3例 (Case 4, Case 5, Case 12), 気管支拡張症7例のうち2例 (Case 16, Case 19) はすでに他の抗菌剤が投与されており、いずれも無効例であった。その他の例もすべて著明な臨床症状が出現しており、疾患の重症度としては中等症と考えられる例であった。さらに、今回対象となった症例は大半とも年に数回の感染性増悪を反復する例であり、難治化傾向が比較的高度な背景を有しているものといえよう。

2) 臨床症状, 所見の変化 (Table 1)

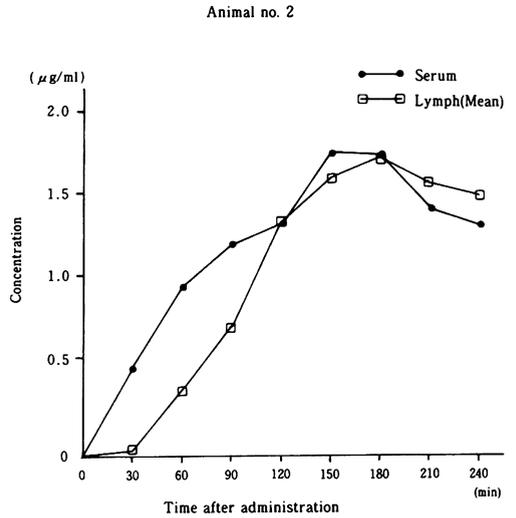
体温, 喀痰量とその性状, 血沈値, CRP などの変化を観察し, 効果判定の根拠とした。

喀痰量は, 1日50 ml 以上を#, 50~10 ml を#, 10 ml 以下を+として記載した。

3) 起炎菌の変化 (Table 1)

起炎菌の推定は, 通常呼吸器疾患に起炎性が認められ, 喀痰中に比較的多量 (#+) - (##) 検出されたものとし

Fig. 2 Pulmonary lymph and serum levels of BAY o 9867 in rabbits (50mg/kg, p. o.)



		0	30	60	90	120	150	180	210	240
Serum		N. D. *	0.44	0.93	1.18	1.31	1.74	1.73	1.40	1.31
Lymph	L	N. D.	N. D.	0.22	0.55	1.07	1.57	1.74	1.93	1.77
	R	N. D.	0.08	0.57	0.83	1.57	1.60	1.68	1.19	1.19
	Mean	—	0.04	0.40	0.69	1.32	1.59	1.71	1.56	1.48

\* N. D. : <0.02

Agar well method

た。

以上の検討より, 確実に起炎菌であるとみなされたものは, *K. ozaenae* 1例, *H. influenzae* 4例, *E. coli* 1例, *P. aeruginosa* 5例であった。これらの起炎菌のうち, *K. ozaenae*, *H. influenzae* は本剤投与後消失した。しかしながら, *P. aeruginosa* の5例に関しては, 4例に菌量の減少が認められたが, 1例 (Case 21) は不変であった。また *E. coli* が検出されていた例 (Case 6) では, 本剤投与後 *Serratia* に菌交代が出現した。

4) 総合臨床効果 (Table 2)

全症例を検討し総合的に判定すると, 慢性気管支炎の感染性増悪14例では, 有効10例, 無効4例であり有効率は71.4%であった。また気管支拡張症の感染性増悪7例では, 著効1例, 有効3例, やや有効2例, 無効1例であり有効率は57.1%, びまん性汎細気管支炎4例はすべて有効, 肺炎の1例も有効例であった。

以上26例中, 有効以上の例は19例, 有効率73.1%であった。

臨床的に無効であった例は, 喀痰中の *K. ozaenae* が消失したにもかかわらず, 臨床症状にほとんど変化がみら

Table 1 - 1 Clinical results of BAY o 9867

No.	Case Age. Sex	Diagnosis	Premedi- cation	Causative organisms	Dosage (mg×times×days)	Sputum	Fever	WBC	CRP	ESR	Hb	Plate	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creat	Side effect	Clinical effect
1	K.T. 72 M.	CB (Mo)	—	<i>H. influenzae</i> (H)	400 × 2 × 7	pm # m +	37.2 36.6	14,000 7,900	4 + —	—	15.5 14.2	41.0 37.3	20 18	13 15	3.4 3.6	14.2 13.2	0.9 0.9	—	Good
2	M.K. 66 F.	CB (Mo)	—	N.f. N.f.	400 × 2 × 7	pm # m +	37.2 36.6	9,400 6,500	— —	—	13.0 13.1	29.4 26.3	23 21	17 18	6.4 6.6	20.3 21.3	0.8 0.9	—	Good
3	T.S. 35 F.	CB (Mo)	—	N.f. N.S.	400 × 2 × 7	pm # m +	37.2 36.4	10,100 8,300	3 + —	—	13.2 14.1	30.0 35.4	19 19	15 15	6.6 5.1	11.4 13.4	0.9 0.9	—	Good
4	K.T. 72 M.	CB (Mo)	BAPC	N.S. N.f.	200 × 3 × 10	pm # m +	36.6 36.7	10,000 8,100	2 + —	—	14.4 13.9	38.6 36.4	18 19	13 14	4.5 4.4	14.3 15.1	0.8 0.8	—	Good
5	T.S. 41 M.	CB (Mo)	TAPC	<i>K. ozaenae</i> (H) N.f.	400 × 2 × 7	pm # pm #	36.8 36.6	5,200 6,600	2 + —	—	15.6 15.6	26.9 26.5	20 21	28 35	6.4 6.6	14.1 14.5	1.0 0.9	—	Poor
6	H.K. 66 F.	CB (Mo)	—	<i>E. coli</i> (H) <i>Serratia</i> (H)	200 × 2 × 7	pm # pm +	37.4 36.8	— —	— —	—	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	—	Good
7	A.O. 62 M.	CB (Mo)	—	<i>H. influenzae</i> (H) N.f.	200 × 2 × 7	pm + —	37.4 36.4	9,100 7,400	— —	—	71 13	13.5 14.4	31.0 20	13 15	— —	— —	— —	—	Good
8	K.T. 71 M.	CB (Mo)	—	N.S. N.S.	200 × 3 × 7	pm # —	— —	10,000 7,000	2.1 0.0	32 25	14.5 14.7	28.1 30.4	18 17	13 15	— —	15.4 14.3	1.1 1.0	—	Good
9	S.S. 61 M.	CB (Mo)	—	<i>P. aeruginosa</i> (H) N.S.	200 × 3 × 7	pm # pm #	37.0 37.0	10,500 —	2.2 —	44 —	16.3 —	25.2 —	34 —	41 —	13.9 —	25.6 —	0.8 —	—	Poor
10	T.A. 24 F.	CB (Mo)	—	N.S. N.S.	200 × 3 × 14	pm + pm +	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	—	Poor
11	Z.S. 68 F.	CB (Mo)	—	<i>H. influenzae</i> (H) N.f.	200 × 3 × 7	pm + m +	36.9 36.5	7,000 5,700	1 + —	29 20	13.2 13.1	22.1 22.6	18 25	12 16	6.2 5.6	17.3 14.3	0.8 0.8	—	Good
12	M.T. 69 F.	CB (Mo)	CFS	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+)	200 × 3 × 14	pm # pm #	36.6 36.6	13,500 9,600	1 + ±	131 55	13.1 13.1	23.4 23.0	19 25	21 23	6.8 —	13.4 13.1	0.6 0.6	—	Good
13	E.H. 38 F.	CB (Mo)	—	N.f. N.S.	400 × 2 × 7	pm # m +	36.6 —	5,500 5,500	— —	14 15	13.4 12.1	16.4 16.4	16 16	8 8	6.6 6.1	9.4 —	0.8 —	—	Good

Table 1-2 Clinical results of BAY o 9867

No.	Case Age, Sex	Diagnosis	Premedication	Causative organisms	Dosage (mg X times X days)	Sputum	Fever	WBC	CRP	ESR	Hb	Plate	GOT	GPT	A1-P	BUN	Creat	Side effect	Clinical effect
14	K.O. 58 F.	CB (Mo)	—	N.S. N.S.	400 × 2 × 7	pm # pm #	— —	7,700	1 +	27	12.9	26.7	16	10	5.8	11.3	0.8	—	Poor
15	M.G. 68 F.	BE (Mo)	—	N.f. N.S.	400 × 2 × 10	p + pm ±	37.8 36.6	13,500 4,700	5 + 1 +	116	12.6 12.9	29.3 44.8	13	4	6.8	10.4	0.92	—	Excellent
16	T.M. 67 F.	BE (Mo)	HBK	N.f. N.S.	400 × 2 × 10	pm 15 pm 50	36.3 35.8	9,500 11,000	+ —	—	13.6 14.9	—	14 15	7 10	6.2 5.9	9.1 16.3	0.58 0.71	—	Poor
17	Y.I. 73 M.	BE (Mo)	—	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+)	400 × 2 × 7	pm # pm #	37.3 36.6	8,600 6,800	— —	46	14.5 14.1	28.2 27.0	16 13	19 10	165 158	13 11	1.0 1.1	—	Fair
18	K.I. 56 M.	BE (Mo)	—	<i>H. influenzae</i> (H) N.S.	400 × 2 × 14	pm # m #	36.8 36.2	9,400 7,900	2 + —	28	15.0 14.7	18.7 23.5	13 17	9 11	9.8 10.9	21.6 14.4	1.0 0.9	—	Good
19	T.T. 37 F.	BE (Mo)	CPZ	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+)	200 × 3 × 20	pm # pm #	37.9 36.8	10,300 6,300	2 + 1 +	60 48	12.4 11.8	33.9 33.2	43 16	45 10	7.7 8.3	10.6 0.7	0.6 0.7	—	Good
20	T.A. 24 F.	BE (Mo)	—	N.S. N.S.	200 × 3 × 7	pm + —	37.2 36.2	7,800	—	8.0	14.2	24.8	17	11	—	16.3	0.9	—	Good
21	S.K. 72 M.	BE (Mo)	—	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (H)	200 × 2 × 7 200 × 3 × 7	pm # pm #	37.3 36.5	7,900 5,900	3 + 3 +	133 140	11.1 10.6	34.5 31.9	17 15	7 3	—	16.2	1.3	—	Fair
22	A.N. 62 F.	DPB(Mo)	—	N.S. N.S.	400 × 2 × 7	pm # m +	— —	6,700 6,600	— —	8 6	14.5 15.1	24.6 25.2	17	11	6.0	13.4	0.7	—	Good
23	F.K. 70 M.	DPB(Mo)	—	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+)	200 × 3 × 11	pm # m +	37.6 36.5	8,000 5,200	1 + ±	40 25	14.5 14.0	24.1 27.2	—	—	—	—	—	—	Good
24	N.H. 64 F.	DPB(Mo)	—	N.S. N.S.	300 × 2 × 7	pm # m +	38.0 36.4	7,300	2 +	88	12.6	22.4	29	7	—	26.5	2.2	—	Good
25	A.M. 52 M.	DPB(Mo)	—	<i>P. maltophilia</i> (H) N.S.	200 × 3 × 1	pm # m +	— —	8,800	±	3	19.5	25.9	17	17	7.1	19.9	1.1	Dizziness	Good
26	S.I. 55 M.	Fn (Mo)	—	<i>H. influenzae</i> (H) N.f.	200 × 3 × 9	pm # m +	38.0 36.4	9,300 7,500	—	86	13.9	34.4	—	—	—	—	—	Diarrhea	Good

Table 2 General clinical effects

Diagnosis	Clinical effects				Efficacy rate
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic bronchitis (14)	0	10	0	4	71.4%
Bronchiectasis (7)	1	3	2	1	57.1%
Diffuse pan-bronchiolitis (4)	0	4	0	0	100%
Sub total (25)	1	17	2	5	72.0%
Pneumonia (1)	0	1	0	0	100%
Total (26)	1	18	2	5	73.1%

れなかった Case 5, *P. aeruginosa* の感染例で自覚症状に変化のみられなかった Case 9, 起炎菌不明であったが臨床的に改善がみられなかった Case 10, 喀痰量およびその性状に変化のみられなかった Case 14, 臨床所見に悪化傾向が示された Case 16 の計 5 例であった。これらの 5 例は, いずれも肺胞気道系の器質の変化が強く, 薬剤の病巣部への移行の問題なども含めて, 難治化要因の強い例とみなされた例であった。

#### 5) 副作用 (Table 1)

本剤投与により, めまい 1 例 (Case 25), 下痢 1 例 (Case 26) がみられた。めまいは, 内服開始 2 日目より出現し, 3 回服用した時点で本剤の投与を中止した例である。ただし本症例は, 服用後喀痰性状の改善などが持続し臨床的には良好な経過をとったため, 臨床効果は有効と判定した例である。

Case 26 にみられた下痢は, 服用 4 日目より出現したが軽度であったため服用は継続し, とくに悪化することはなかった。また服用中止翌日より普通便となった。

末梢血および一般血液検査, 尿検査で異常変動を示した例はみられなかった。

### Ⅲ. 考 案

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は, キノリンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である。

抗菌スペクトラムは, グラム陽性菌, 陰性菌などに広くしかも強く, 作用は殺菌的である。

とくに臨床的に種々の治療に抵抗し難治化傾向を示す *Pseudomonas* 属にも, 殺菌効果が強く, *in vitro* では Norfloxacin などよりも強い抗菌力が示されている。

また血中半減期は約 4 時間であり, 各組織への移行も比較的良好との成績が得られている<sup>11-14)</sup>。

かかる基礎的成績から, 今回著者らは本剤の血中およびリンパ液中の濃度を測定し, その濃度比を算出した。

家兎におけるリンパ本幹は, 右が肺のリンパが主体であり, 左リンパ本幹は肺および腹部臓器など全身のリンパを反映している。

右リンパ液と血清比の平均は, 空腹家兎で 0.79, free diet 家兎で 0.47 であり, 左リンパ液ではそれぞれ 0.88, 0.67 であった。これらの比は, 本剤投与後 60 分より急激に上昇し始めることより, 血中からリンパ液中への移行はスムーズであり, またその濃度比が比較的高くまた持続性があることより, 組織移行性は良好であろうと推せられる傾向がえられた。

かかる基礎的成績を考慮しつつ, 臨床的治験を試みた。

対象は 26 例の呼吸器感染症であり, そのうちの 25 例は慢性気道感染症であり, 1 例のみが急性肺炎であった。

これら 25 例の慢性気道感染症のうち 5 例は前投薬無効例であり, その他の例もその病変の性格上比較的難治化傾向の強い例がほとんどであった。

以上のような例に対して本剤を使用し, その有効率が 73.1% に認められたということは, この領域での感染症に対する本剤の有用性が十分に反映されたものと推せられよう。

このように本剤の有用性が十分に認められたということは, 著者らの家兎における実験的検討成績からも推されるように, 組織移行性の良好性が背景に存在するものと考えられた。

また 1 例のみではあったが, 中等症の急性肺炎で通常量の本剤投与により改善が認められたということは, 軽～中等症までの肺炎例であれば外来治療でも治癒せしめることが可能であろうということが示唆されたものであろう。

本剤の使用にあたっては, 1 日量 600 mg (2 回投与および 3 回投与), 400 mg (2 回投与) もしくは 800 mg (2 回投与) を検討したが, いずれでも効果が認められると

考えられ、その用法に関しては、患者側の病態などを十分に勘案し、慎重に検討すべきと考えられる。

一方、本治験では副作用として1例にめまい、1例に軽度の下痢が出現しているが、臨床検査値では異常変動が出現した例はなく、全体としては重篤な副作用はみられなかった。

以上より、本剤は通常の呼吸器感染症はもとより、ある程度難治化した症例に関しても外来治療で対処できると考えられ、かかる領域での有用性が期待される薬剤といえよう。

## 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), 1984
- 2) FASS, R. J. : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 568 ~ 574, 1983
- 3) REEVES, D. S et al. : *In vitro* studies with ciprofloxacin, a new 4-quinolone compound. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 : 333~346, 1984
- 4) WINGENDER, W. et al. : Pharmacokinetics of Ciprofloxacin after Oral and Intravenous Administration in Healthy Volunteers. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 355~359, 1984

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)

HIROAKI TAKEDA, KENJI TAKAMURA, KOTA KONO and HIROYUKI KOBAYASHI

The First Department of Internal Medicine,

Kyorin University, School of Medicine

Experimental and clinical studies on BAY o 9867 (Ciprofloxacin) were performed and following results were obtained.

The tissue transportation of BAY o 9867 was recognized to be almost well and fast by means of lymph flow examination in rabbits.

The clinical effect of BAY o 9867 was evaluated in 14 cases of chronic bronchitis, 7 cases of bronchiectasis, 4 cases of diffuse panbronchiolitis and one case of pneumonia. BAY o 9867 was administered orally, 400 ~ 800 mg per day, and divided into two or three times per day.

The clinical responses were excellent in one, good in 18 cases, fair in 2 cases and poor in 5 cases (chronic bronchitis 4, bronchiectasis 1). The efficacy rate was 73.1% in total. Adverse reaction was observed 2 cases, dizziness and diarrhea, but abnormal laboratory findings were not observed.

From these results, it was considered that BAY o 9867 would be expected to be useful for the treatment of patients with various pulmonary infection.