

呼吸器感染症における BAY o 9867 の臨床的研究

加藤正一・山根至二・真下啓明

東京厚生年金病院内科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である BAY o 9867 を呼吸器感染症27例に投与し、臨床的検討を行った。臨床的効果は、急性気管支炎14例中有効9例、やや有効3例、無効1例、不明1例、肺炎9例中著効1例、有効4例、やや有効3例、無効1例、気管支肺炎は2例とも有効、また異型肺炎と急性上気道炎の各1例は無効であった。細菌学的効果は9例消失、1例減少、1例不変であった。副作用は2例に食思不振、1例に発汗を認めた。

BAY o 9867 はドイツ・バイエル社によって開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、幅広く優れた抗菌力を有し、しかも作用は殺菌的であるとされる。特に緑膿菌に対し *in vitro* での抗菌力は注目値する^{1,2)}。

また経口使用した際の吸収は良好で、組織移行が非常に高いとされている³⁾。今回著者らは、本剤を呼吸器感染症に投与し、その臨床的有用性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

投与対象となった症例は昭和58年10月から昭和59年6月までに当科に外来通院あるいは入院して治療を受けた患者で、急性気管支炎14例、肺炎9例、気管支肺炎2例、異型肺炎1例および急性上気道炎1例で、男性14例、女性13例、年齢は26~88才(平均56.5才)であった。また投与方法は300 mg 分3が8例、600 mg 分3が14例、600 mg 分2が3例、800 mg 分2が1例、600 mg 分3から300 mg 分3へ用量を変更した症例が1例であった。投与日数は6~15日(平均8.4日)、総投与量は1.8~9.0 g(平均4.4 g)であった。

臨床効果の判定は、臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」とし、速やかではないが、確実に改善を認めたものを「有効」、やや改善を認めたものを「やや有効」、全く改善を認めなかったものを「無効」と判定した。また、本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして細菌学的効果を「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」とした。副作用としては自・他覚症状、血液、尿ならびに肝、腎機能に関する検索を行い判定した。

II. 成績

Table 1 に BAY o 9867 の症例一覧表を、Table 2 に疾患別臨床効果を示した。対象疾患は急性気管支炎14例、

肺炎9例、異型肺炎1例、気管支肺炎2例、急性上気道炎1例の計27例であった。このうち急性気管支炎の1例(Case 10)は始め咳嗽及び喀痰の排出がみられたが、他に炎症所見は認められなかったため、臨床効果判定では不明とし、安全性のみ採用する事とした。

臨床効果は、急性気管支炎で、有効9例、やや有効3例、無効1例、不明1例で有効以上の有効率が69.2%であった。肺炎では著効1例、有効4例、やや有効3例、無効1例、有効率55.6%、気管支肺炎は2例とも有効であった。また、異型肺炎と急性上気道炎それぞれ1例は無効であった。全体としての有効率は61.5%であった。

また Table 3 に細菌学的効果を示した。起炎菌は11例に6菌種12株が検出された。

S. aureus 3株、*P. aeruginosa* 3株、*H. influenzae* 3株、*S. pneumoniae*、*Klebsiella*、*Serratia* はそれぞれ1株であった。*P. aeruginosa* 3株では消失1株、減少1株、不変1株で、他は全株消失した。全体の消失率は83.3%であった。

臨床的に無効であった4例についてみると、Case 14 および Case 27 はそれぞれ急性気管支炎および急性上気道炎で、起炎菌が不明であり、またウィルス感染の可能性もあり、本剤の投与対象としては不相当かと思われる。Case 15 は気管支拡張症を基礎疾患に有し、胸水貯留を伴う肺炎である。この症例は比較的重症と思われる、本剤単独投与では不十分であったかと考えた。また Case 24 は治療経過からみて一般細菌による感染症とは考えにくく、異型肺炎と思われる、本剤の適応外と考えられた。

III. 副作用および臨床検査値異常

Table 1 に副作用を示した。Case 7 は投薬開始4日目に軽度の食思不振が見られたが、本剤の投与を中止するには至らず、8日間で副作用症状が消失した。また、

Table 1-1 Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms*	Effect		Side effects
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	Y.I.	81	F	Acute bronchitis (Cerebral tumor)	100 X 3	6	1.8	N.D. N.D.	Fair	Unknown	—
2	T.O.	46	M	Acute bronchitis	200 X 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i>	Fair	Eradicated	—
3	K.S.	59	M	Acute bronchitis (Lung cancer)	100 X 3	7	2.1	N.D. N.D.	Good	Unknown	—
4	E.S.	35	F	Acute bronchitis	100 X 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	—
5	T.F.	26	M	Acute bronchitis	200 X 3	7	4.2	<i>Serratia</i>	Good	Eradicated	—
6	K.A.	57	M	Acute bronchitis	200 X 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> N.F.	Fair	Eradicated	—
7	R.I.	52	F	Acute bronchitis	200 X 3	15	9.0	N.D. N.D.	Good	Unknown	Anorexia
8	S.K.	68	M	Acute bronchitis	200 X 3	7	4.2	N.F. N.D.	Good	Unknown	—
9	K.U.	88	F	Acute bronchitis	100 X 3	8	2.4	N.D. N.D.	Good	Unknown	—
10	H.S.	48	M	Acute bronchitis	100 X 3	7	2.1	N.D. N.D.	Unknown	Unknown	—
11	H.N.	56	F	Acute bronchitis	200 X 3	7	4.2	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	Anorexia Sweating
12	K.F.	37	F	Acute bronchitis	200 X 3	7	4.2	N.D. N.D.	Good	Unknown	—
13	K.H.	62	M	Acute bronchitis	400 X 2	7	5.6	N.F. N.D.	Good	Unknown	—
14	Y.K.	62	M	Acute bronchitis (Rheumatoid arthritis)	300 X 2	14	8.4	N.D. N.D.	Poor	Unknown	—

* Before treatment

* After treatment

N.D. : Not done

N.F. : Normal flora

Table 1-2 Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolated organisms*	Effect		Side effects
					Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
15	T.T.	36	M	Pneumonia (Bronchiectasis)	200 X 3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Persisted	—
16	M.I.	69	F	Pneumonia	200 X 3	7	4.2	<i>Klebsiella</i> —	Excellent	Eradicated	—
17	M.Y.	76	M	Pneumonia (Chronic bronchitis)	200 X 3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	Good	Decreased	—
18	S.T.	57	F	Pneumonia	100 X 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> —	Fair	Eradicated	—
19	T.T.	73	M	Pneumonia	200 X 3	14	8.4	<i>S. aureus</i> —	Good	Eradicated	—
20	T.N.	64	M	Pneumonia (Bronchiectasis)	300 X 2	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i> N.F.	Fair	Eradicated	—
21	Y.K.	43	F	Pneumonia	100 X 3	7	2.1	<i>H. parainfluenzae</i> <i>α-streptococcus</i> N.D.	Good	Unknown	—
22	K.K.	67	M	Pneumonia (Lung cancer)	200 X 3	7	4.2	N.D. N.D.	Fair	Unknown	—
23	J.K.	38	F	Pneumonia (Bronchiectasis)	300 X 2	7	4.2	N.D. N.D.	Good	Unknown	—
24	R.S.	59	F	Atypical pneumonia	200 X 3	8	4.8	N.D. N.D.	Poor	Unknown	—
25	S.H.	74	F	Bronchopneumonia	200 X 3 100 X 3	3 7	3.9	N.F. N.D.	Good	Unknown	—
26	K.K.	58	M	Bronchopneumonia (Bronchiectasis)	200 X 3	14	8.4	<i>α-streptococcus</i> <i>γ-streptococcus</i> N.D.	Good	Unknown	—
27	Y.S.	34	F	Acute upper airway tract infection (SLE)	100 X 3	6	1.8	N.D. N.D.	Poor	Unknown	—

* Before treatment

* After treatment

N.D. : Not done

N.F. : Normal flora

Table 2 Clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Acute bronchitis	14		9	3	1	1	69.2
Pneumonia	9	1	4	3	1		55.6
Atypical pneumonia	1				1		0
Bronchopneumonia	2		2				100
Acute upper airway tract infection	1				1		0
Total	27	1	15	6	4	1	61.5

Table 3 Bacteriological effect

Organisms	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	3			100 %
<i>S. pneumoniae</i>	1			100 %
<i>Klebsiella</i>	1			100 %
<i>Serratia</i>	1			100 %
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	1	33.3 %
<i>H. influenzae</i>	3			100 %
Total	10	1	1	83.3 %

Case 11 に投薬開始 2 日目に軽度の食思不振および発汗が見られたが、投薬は継続した。副作用症状は投薬終了時には消失した。

臨床検査については Table 4 に示した。本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった。

IV. 考 察

BAY o 9867 はピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を有し、かつその作用は殺菌的である^{1,2)}。また、本剤経口投与時の吸収は良好で、しかも組織移行性は高いとされている³⁾。

今回、我々は呼吸器感染症 27 例に本剤を経口投与し、臨床的検討を行った。

急性気管支炎 14 例 (うち 1 例は安全性のみ採用) で有効率 69.2%、肺炎 9 例で有効率 55.6%、気管支肺炎は 2 例とも有効、異型肺炎 1 例と急性上気道炎 1 例はそれぞれ無効であった。全体としての有効率は 61.5% であった。

今回、特に基礎疾患に気管支拡張症を有し胸水貯留を伴った肺炎例 (Case 15) では抗菌剤の病巣部位への移行が思わしくなかったと思われ、また「やや有効」例 6 例とあわせて、投与量の増量を考えてもよかったのではないと思われる。

また細菌学的効果では、起炎菌は 11 例に 6 菌種 12 株

(*S. aureus* 3 株, *P. aeruginosa* 3 株, *H. influenzae* 3 株, *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, および *Serratia* それぞれ 1 株) で *P. aeruginosa* の 1 株が減少、もう 1 株が不変である以外はすべて消失した。消失率は 83.3% であった。これは本剤の *in vitro* での抗菌力を反映し良好であったと思われるが、「不変」であった *P. aeruginosa* 1 株が前述の肺炎例 (Case 15) から検出されたものであり、本剤の病巣部位での濃度が十分上がらなかったためか、MIC が高値であったためと思われる。

副作用は 2 例に食思不振、1 例に発汗が見られたのみであった。これらの副作用症状はいずれも軽度であり、継続投与が可能であった。また、本剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上より、本剤は呼吸器感染症において、比較的軽症の場合は 1 日量 300~600 mg で十分な効果が期待できるが、中等症以上では 1 日量 600 mg 以上の投与を必要とする場合が多分にあるものと考えられる。

文 献

- 1) FASS, R. J. : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 319~326, 1984
- 2) MUYTJENS, H. L.; J. VAN DER ROS-VAN DE REPE & G. VAN VELDHUIZEN : Comparative Activities of Ciprofloxacin

Table 4-1 Laboratory findings

Case No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate ($10^3/\text{mm}^3$)	SGOT (U)	SGPT (U)	AlPase (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	CRP	ESR (60')
1	B	336	10.8	31.5	4400	0	84	13	3	18.4	20	13	5.3	0.6	22	0.89	141	5.0	101	5(+)	39
	A	349	11.4	34.9	11500	0	82	12	6	18.6	17	10	5.6	0.9	19	0.57	141	3.8	101	5(+)	35
2	B	490	15.3	44.9	10700	0	72	25	3	19.9	16	15	10.0	0.6	20	1.02	141	4.8	102	(+)	
	A	466	14.1	43.0	8000	0	58	37	5	20.8	18	13	8.9	0.5	23	1.04	145	4.5	105	(+)	
3	B	508	14.7	44.3	7400	0	76	19	5	28.2	18	11	8.0	0.8	17	0.70	142	4.5	102	(+)	37
	A	505	13.9	42.7	8200	0	77	20	3	26.6	14	11	6.7	0.8	19	0.81	144	4.1	103	(+)	53
4	B	519	12.9	48.0	8900	3	76	11	9	24.1	25	12	6.8	0.6	14	1.02	145	4.8	106	(-)	30
	A	553	14.2	44.3	4700	0	77	31	3	30.9	23	10	6.9	0.8	12	0.98	146	4.8	108	(-)	25
5	B	527	14.3	41.8	8400	0	65	29	6	35.6	31	30	12.6	0.7	10	0.97	143	4.2	100	5(+)	33
	A	496	13.7	41.6	5500	0	51	39	5		23	27	9.9	0.7	10	0.86	146	3.9	106	(-)	34
6	B	442	13.2	41.1	11300	0	72	23	3	62.3	21	18	7.7	0.6	14	1.27	144	5.0	105	(+)	83
	A	563	13.6	43.8	8000	0	68	26	4	33.3	29	21	7.7	0.7	15	1.21	144	4.4	108	(-)	55
7	B	457	11.9	36.7	7200	2	82	14	2	34.9	16	16	5.6	0.8	11	0.81	144	3.8	106	(-)	12
	A	429	10.2	32.8	6300	2	65	25	7	35.0	17	18	5.8	0.4	10	0.90	140	3.8	108	(-)	11
8	B	359	9.7	30.8	5800	0	11	28	6	28.1	16	7	4.2	0.5	34	1.49	144	5.1	105	(-)	7
	A	355	9.7	32.2	7100	0	7	21	8	24.9	18	7	4.4	0.4	24	1.47	145	4.4	105	(-)	9
9	B	417	11.1	34.2	6300	1	66	24	5	16.3	26	9	7.5	0.7	32	1.55	144	4.4	110	2(+)	79
	A	410	10.7	34.3	6000	0	67	24	3	25.1	27	12	7.8	0.8	21	1.28	141	4.3	108	3(+)	73
10	B	535	13.7	44.1	6200	0	60	34	4	19.8	22	14	4.8	0.8	19	0.92	150	4.4	105	(-)	8
	A	520	13.5	43.0	7000	0	55	40	7	20.8	20	13	5.6	0.9	18	0.80	148	4.6	106	(-)	10
11	B	460	11.9	38.7	5600	0	1	29	1	24.7	15	6	5.0	0.5	12	0.72	146	3.6	103	(-)	68
	A	463	11.9	39.0	6400	0	0	35	5	20.0	15	8	8.0	0.5	14	0.72	148	3.8	104	(-)	47
12	B	517	14.3	44.6	5800	0	5	48	1	18.0	16	10	4.7	0.6	15	1.11	145	4.6	104	(-)	9
	A	505	14.2	44.8	6200	0	5	47	3	19.0	18	10	8.0	0.6	12	1.08	142	4.8	102	(-)	8
13	B	426	13.0	40.1	7500	0	64	34	2	16.9	14	10	7.3	0.5	14	1.02	143	4.6	101	5(+)	34
	A	459	12.6	39.0	6800	0	55	39	6	24.0	21	10	8.0	0.3	19	1.04	145	4.8	108	(-)	30
14	B	572	15.3	49.3	6900	0	66	23	11	20.1	25	23	8.5	0.5	38	1.35	147	4.0	110	2(+)	46
	A	489	12.3	40.1	11100	1	73	18	5	28.1	24	22	8.4	0.4	32	1.30	145	4.2	108	5(+)	50

B : Before treatment

A : After treatment

Table 4 - 2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	CRP	ESR (60')
15	B	521	13.7	45.4	0	0	77	15	8	36	18	20	11.3	0.6	11	0.8	142	4.9	97	6(+)	72
	A	492	12.7	42.5	0	0	82	10	8	30	25	26	8.9	0.8	13	1.0	141	3.9	102	6(+)	62
16	B	519	12.3	38.8	0	0	86	13	1	51	21	18	6.2	0.8	19	0.9	144	4.4	108	(+)	76
	A	503	12.5	39.4	0	0	77	20	3	40	19	18	8.5	1.0	18	0.8	140	4.1	106	(-)	30
17	B	314	9.0	31.9	1	3	65	18	13	42.1	29	10	6.8	0.8	27	1.52	141	4.8	106	5(+)	121
	A	326	9.8	32.0	2	7	62	26	3	38.5	15	8	6.6	0.6	29	1.07	143	4.9	108	2(+)	99
18	B	524	13.0	40.3	1	1	80	14	4	28.3	21	10	8.3	0.4	10	0.76	144	3.8	103	(-)	58
	A	500	12.5	39.0	0	3	50	44	3	18.7	19	9	7.5	0.7	11	0.75	143	3.9	102	(-)	65
19	B	427	11.3	33.8	0	1	73	18	8	13.6	26	18	6.8	0.9	21	1.08	147	3.8	108	3(+)	83
	A	421	12.4	36.6	1	3	66	26	4	16.9	16	14	5.0	0.8	25	1.26	143	4.1	107	(-)	25
20	B	409	11.1	35.7	1	6	52	37	4	29.6	12	6	6.3	0.6	17	1.33	144	4.3	106	(+)	78
	A	433	12.4	40.2	0	6	75	15	4	25.8	13	8	6.1	0.7	14	1.27	143	4.0	104	3(+)	89
21	B	472	12.8	42.0	0	7	55	37	1	22.7	19	8	6.9	0.6	12	0.73	146	5.1	108	2(+)	22
	A	548	14.4	44.8	0	5	55	36	4	27.7	18	10	7.2	0.8	14	0.63	145	4.8	106	(-)	7
22	B	419	11.9	35.6	0	10	65	21	4	16.3	23	11	6.8	0.6	12	0.93	148	3.7	102	2(+)	32
	A	404	11.8	36.4	0	11	66	19	4	25.2	23	14	6.6	0.4	15	0.91	144	3.9	107	(+)	90
23	B	520	12.1	38.8	0	6	65	27	1	27.6	18	8	6.5	0.6	18	0.85	140	4.3	98	(-)	12
	A	526	12.1	38.6	0	4	52	36	8	34.7	16	9	6.0	0.4	16	0.93	141	4.2	100	(-)	18
24	B	388	10.2	33.9	0	0	71	22	7	37.7	14	7	7.7	0.5	21	0.73	143	4.3	106	4(+)	111
	A	397	10.9	34.5	0	0	60	34	6	35.4	21	8	8.5	0.6	24	0.76	144	4.7	104	4(+)	104
25	B	579	13.0	42.6	0	0	76	17	7	25.3	27	10	7.7	0.7	12	0.98	138	4.6	96	3(+)	53
	A	540	13.5	44.0	0	0	61	30	10	26.0	18	8	10.3	0.5	8	0.79	146	3.9	101	(+)	30
26	B	548	14.5	46.5	0	1	74	18	7	29.5	8	6	8.3	0.9	13	0.95	144	4.4	106	4(+)	51
	A	553	14.8	44.6	0	0	57	35	7	25.0	10	9	8.0	0.7	12	0.91	142	4.3	105	(-)	18
27	B	408	8.7	31.4	1	0	77	19	3	13.1	15	8	6.2	0.3	27	1.38	146	4.2	111	3(+)	56
	A	410	9.0	32.0	0	0	76	20	4	14.0	20	10	6.0	0.3	26	1.36	144	4.1	110	3(+)	55

B : Before treatment

A : After treatment

cin (BAY o 9867), Norfloxacin, Pipemidic Acid and Nalidixic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 302~304, 1983

3) 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

MASAKAZU KATO, YOSHJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO
Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital

BAY o 9867, a new quinoline carboxylic acid derivative antimicrobial agent, was administered to 27 patients with respiratory tract infections. BAY o 9867 was given orally 300~800 mg/day for 6~15 days.

Clinical effect was excellent in 1, good in 15, fair in 6, poor in 4 and 1 case with acute bronchitis was not evaluated for want of clinical symptoms. Bacteriological effect was eradicated in 9, decreased in 1 and unchanged in 1. Side effect was observed in 2 cases, i.e. two cases of anorexia and one of sweating.