

## BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関する研究

斧 康雄・西谷 肇・野末則夫・上田雄一郎  
 蔭原聞天・国重英治・何 国彦・小川 裕  
 桜井良美・田島恵子・芳賀敏昭・古川一雄  
 市川知代子・藤森 新・宮下英夫  
 帝京大学医学部第二内科

三輪史朗

東京大学医科研内科

新しいピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin) について、基礎的、臨床的検討を行なった。本剤の、臨床材料分離株の感受性試験では、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* などのグラム陰性桿菌や、*S. aureus* 等に対し、強い抗菌力を示し、同系統の合成抗菌剤である NFLX, PPA と比較して優れた抗菌力を有していた。

臨床的に尿路感染症 9 例、呼吸器感染症 1 例に使用した。本剤を 1 日 300 mg ~ 600 mg, 3 回分服投与した結果、尿路感染症では、著効 5 例、有効 3 例、やや有効 1 例で有効率 88.9% であった。呼吸器感染症の 1 例は判定不能であった。

本剤使用による副作用および検査成績の異常は認められなかった。

BAY o 9867 は、西ドイツ・バイエル社で開発されたピリドンカルボン酸系の新しい合成経口抗菌剤で、1 位に cyclopropyl 基を有しており、化学構造的には、NFLX と類似している (Fig. 1)。本剤は、強力かつ広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、さらに嫌気性菌まで強い抗菌剤を有する<sup>1)</sup>。また、同系統の経口抗菌剤である NFLX や OFLX, ENX, PPA, NA と比較して、優れた抗菌力を有している<sup>2-4)</sup>。さらに、マウスの実験感染症においても、*in vitro* の抗菌力を反映して、優れた治療効果を示すと報告されている<sup>2,5)</sup>。ヒトに投与した時の血中半減期は、約 3 ~ 5 時間であり、臓器への移行も良好で、服用後 24 時間までの累積尿中排

泄率は、約 40 ~ 50% であると報告されている<sup>2)</sup>。

この新抗菌剤について、基礎的および臨床的検討を行い若干の知見を得たので報告する。

## I. 抗 菌 力

### 1. 測定方法

臨床材料から分離した *S. aureus* 26 株, *E. coli* 23 株, *Klebsiella* 17 株, *Pseudomonas* 25 株, *P. vulgaris* 5 株, *P. mirabilis* 8 株, *Citrobacter* 5 株, *Acinetobacter* 1 株に対する BAY o 9867 の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法に準じて平板希釈法で測定した。これらの細菌の Heart Infusion Broth (HIB) 1 夜培養原液 100 倍稀釈液 (10<sup>6</sup>/ml) について測定し、同時に、NFLX, PPA についても同様に測定し、相互の MIC の比較を行なった。

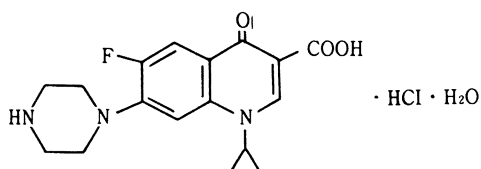
### 2. 実験成績

HIB 1 夜培養原液の 100 倍稀釈液を接種した時の感受性試験の成績は、Fig. 2 ~ Fig. 15, Table 1 に示す通りである。*S. aureus* 26 株に対する本剤の MIC は、0.2 ~ 3.1  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、ピークは、0.4  $\mu\text{g/ml}$  にみられ、NFLX, PPA などの MIC 分布と比較して優れた抗菌力を示し、NFLX よりは 2 段階、PPA よりは 7 段階低い MIC を示した。

*E. coli* 23 株に対する本剤の MIC は 1 株が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以外は、すべて 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり、NFLX に比較して

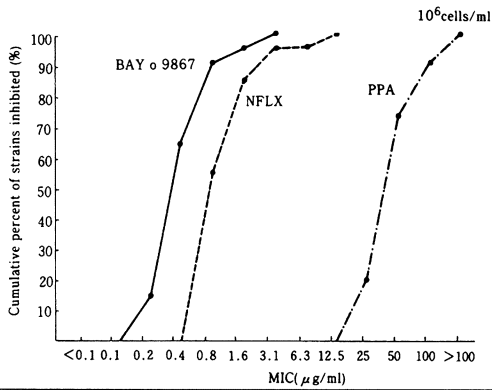
Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

1-cyclopropyl-6 fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid-hydrochloride-monohydrate



Ciprofloxacin (Prop. INN) : List 50  
 C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O (385.82)

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* (26 strains)



	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	Total
BAY o 9867			4	13	7	1	1							26
NFLX					14	8	3		1					26
PPA										5	14	5	2	26

Fig. 3 Correllogram between MICs of BAY o 9867 and NFLX *Staphylococcus aureus* (26 strains)

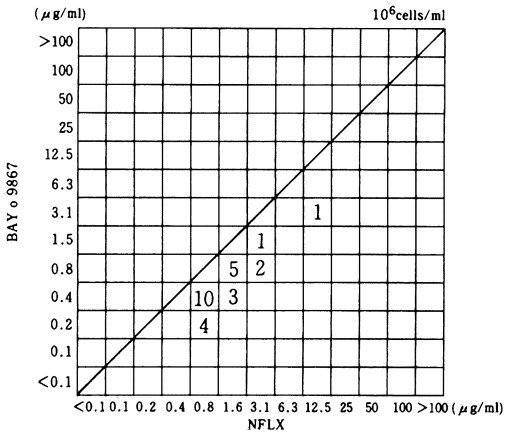


Fig. 4 Correllogram between MICs of BAY o 9867 and PPA *Staphylococcus aureus* (26 strains)

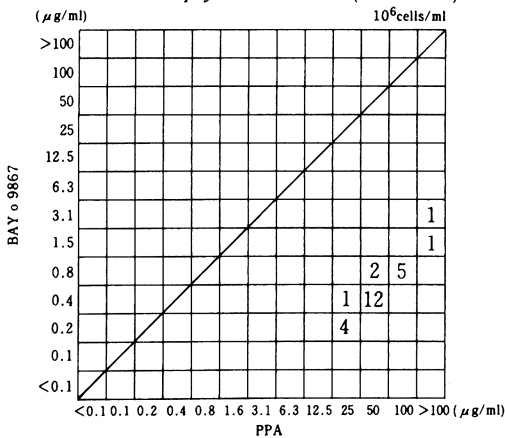
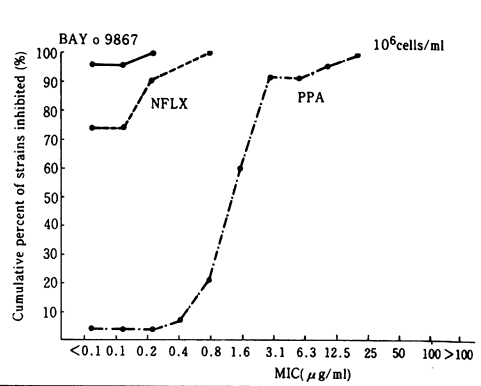


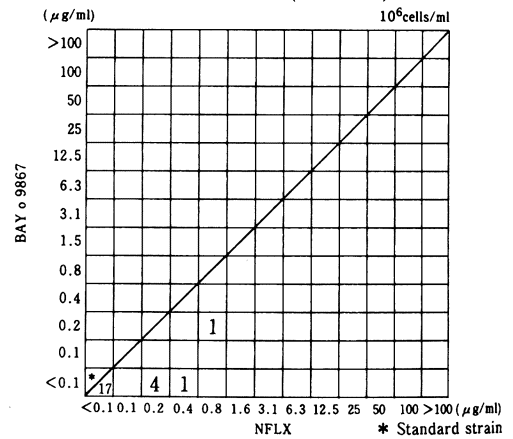
Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (23 strains)



	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	Total
BAY o 9867	22*		1											23
NFLX	17*		4	1	1									23
PPA	1*			1	3	9	7		1	1				23

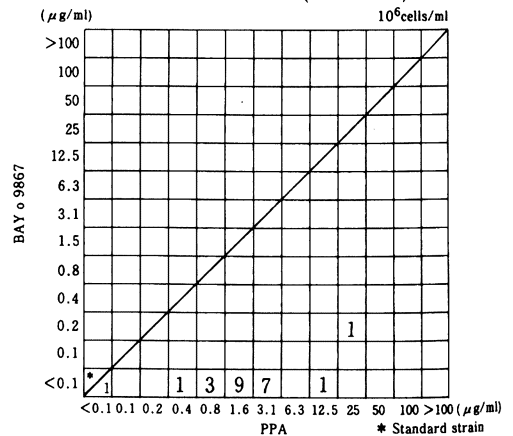
\* Standard strain

Fig. 6 Correllogram between MICs of BAY o 9867 and NFLX *E. coli* (23 strains)



\* Standard strain

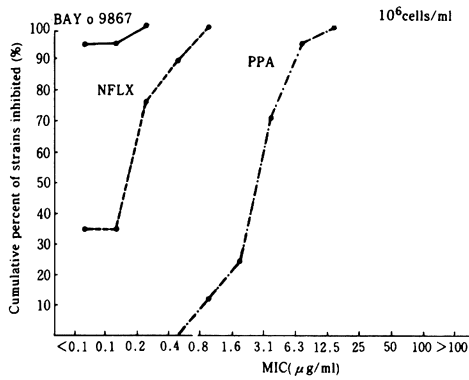
Fig. 7 Correllogram between MICs of BAY o 9867 and PPA *E. coli* (23 strains)



\* Standard strain

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

*Klebsiella* (17 strains)



	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	Total
BAY o 9867	16	1												17
NFLX	6	7	2	2										17
PPA				2	2	8	4	1						17

Fig. 9 Correlogram between MICs of BAY o 9867 and NFLX *Klebsiella* (17 strains)

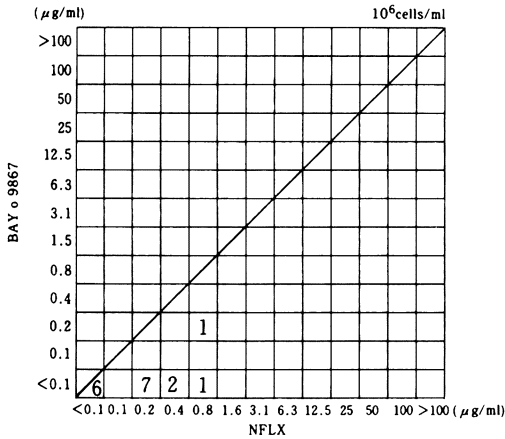


Fig. 10 Correlogram between MICs of BAY o 9867 and PPA *Klebsiella* (17 strains)

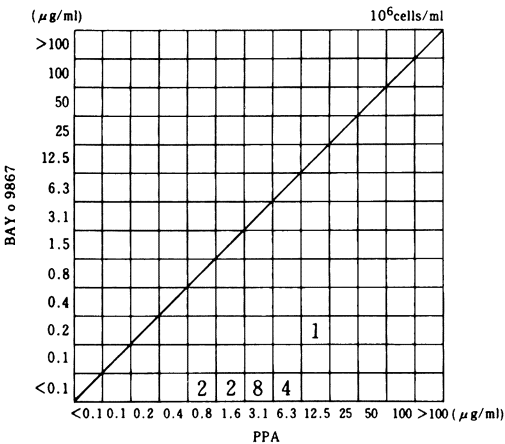
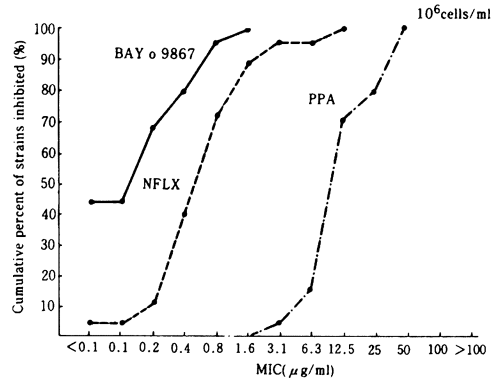


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

*Pseudomonas* (25 strains)



	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	Total
BAY o 9867	11		6	3	4	1								25
NFLX	1	2	7	8	4	2		1						25
PPA							1	3	14	2	5			25

Fig. 12 Correlogram between MICs of BAY o 9867 and NFLX *Pseudomonas* (25 strains)

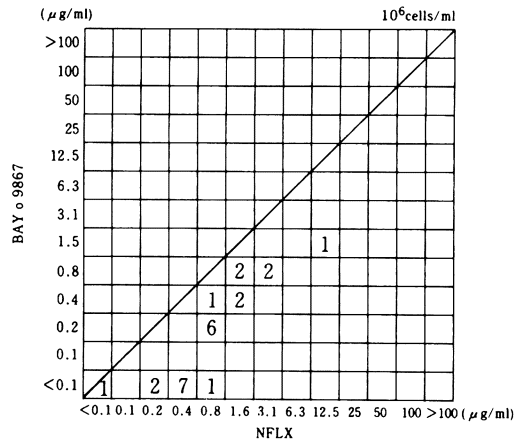


Fig. 13 Correlogram between MICs of BAY o 9867 and PPA *Pseudomonas* (25 strains)

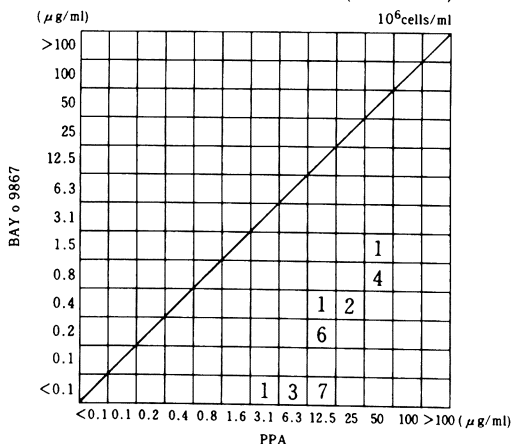


Fig. 14 Correlogram between MICs of BAY o 9867 and NFLX

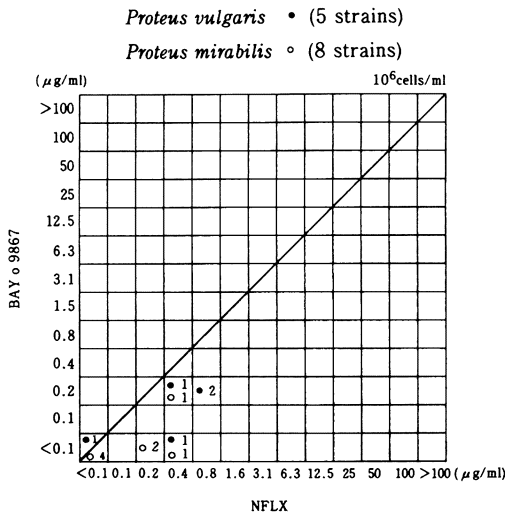


Fig. 15 Correlogram between MICs of BAY o 9867 and PPA

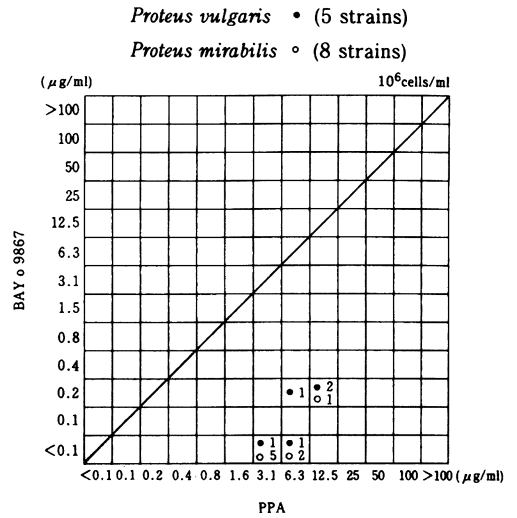


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Organisms	Drug	M I C (μg/ml)													
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>P. vulgaris</i>	BAY o 9867	2		3											
	NFLX	1			2	2									
	PPA							1	2	2					
<i>P. mirabilis</i>	BAY o 9867	7		1											
	NFLX	4		2	2										
	PPA							5	2	1					
<i>Citrobacter</i>	BAY o 9867	5													
	NFLX	4			1										
	PPA				2			1	2						
<i>Acinetobacter</i>	BAY o 9867	1													
	NFLX	1													
	PPA				1										

同等ないし、それ以上、PPAよりは5～6段階低いMICを示した。

*Klebsiella* 17株に対する本剤のMICにおいても、一株が0.2 μg/ml 以外は、すべて0.1 μg/ml 以下にあり、NFLX との比較では、約半数が同等、約半数が2段階低いMICを示した。PPA との比較では6段階低いMICを示した。

*Pseudomonas* 25株に対する本剤のMICは ≤0.1～1.6 μg/ml に分布し、ピークは ≤0.1～0.2 μg/ml で、0.1

μg/ml 以下が11株にみられた。NFLX と比較して3～4段階、PPA と比較して7～8段階低いMICを示した。

*Proteus* 13株 (*P. mirabilis* 8株, *P. vulgaris* 5株) に対する本剤のMICは ≤0.1～0.2 μg/ml に分布し、*P. mirabilis* では7株, *P. vulgaris* 2株で0.1 μg/ml 以下のMICであった。

*Citrobacter* 5株, *Acinetobacter* 1株では、MICは、すべて0.1 μg/ml 以下に分布していた。NFLX との比較では、本剤は *P. vulgaris*, *P. mirabilis* では2～3段階、

*Citrobacter*, *Acinetobacter* では同等ないし、それ以上の優れた抗菌力を示した。PPA との比較では、本剤は *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では 7-8 段階, *Citrobacter* では 3-7 段階, *Acinetobacter* では 3 段階低い MIC を示した。

上記に示した本剤と NFLX, PPA の MIC の比較は、同時に示した相関図でみると、本剤の優れた抗菌力がよく理解できる。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

本剤を当院に入院した尿路感染症 9 例, 肺炎 1 例の計 10 例 (男性 5 例, 女性 5 例, 年齢 31 歳~75 歳, 平均 59.5 歳) に使用した。

尿路感染症の内訳は、急性膀胱炎 2 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 慢性膀胱炎 5 例, 慢性腎盂腎炎 1 例である。尚、基礎疾患として、脳血管障害 5 例, 神経因性膀胱 2 例, SLE, 糖尿病各 1 例であった。肺炎の 1 例は、重症例であり、基礎疾患に SLE と Sjögren Syndrome を伴っていた。

投与方法は、本剤を 100 mg × 3/day (300 mg/day) を 7 例, 200 mg × 3/day (600 mg/day) を 3 例とし、投与期間は、4-20 日間使用した。

効果判定は、尿路感染症では UTI 薬効評価基準に準じ判定し、呼吸器感染症では、自・他覚所見、白血球数、血沈、CRP などの改善、胸部レ線所見などより判定した。

### 2. 成績

臨床的效果を Table 2 に示した。尿路感染症の 9 例では、著効 5 例, 有効 3 例, やや有効 1 例で、有効以上から有効率を算出すると有効率 88.9% であった。膠原病に合併した肺炎の 1 例は、使用期間が 4 日間で、また、他の抗菌剤 SISO と併用されていたため、主治医判定は判定不能であった。

また、投与量 300 mg/day と 600 mg/day の投与量による臨床効果の差はみられなかった。

細菌学的効果については、本剤使用前の細菌学的検索では、6 例が複数菌感染、4 例が単独菌による感染であった。そのうち 6 例で原因菌の消失、2 例で原因菌の減少をみ、2 例が評価不能であった。すなわち、尿路感染症において、尿中より分離された、*E. coli*, *Klebsilla*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* などのほとんどは、本剤使用により消失ないし減少し、判定不能例を除いた菌消失率は 75% であった。Case 2 の慢性膀胱炎例では、*Enterococcus* は消失したが、*Klebsilla* は逆に  $10^5$  /ml →  $10^7$  /ml と増加していた。Case 3 の慢性膀胱炎例では、原因菌と考えられる *P. aeruginosa* は消失し、*S. epidermidis* も消失し、*Enterococcus* は減少したが、治療

後の検索で *Lactobacillus* が  $10^2$  /ml 検出された。Case 10 の膠原病に合併した肺炎例では、ステロイド使用の他に、SISO (150 mg/day) が併用されており、*P. aeruginosa* は本剤の 4 日間の使用中は除菌できなかったが、その後除菌され、臨床効果と同様に、SISO による効果か本剤による効果かは不明で、主治医判定不能とされた。

副作用について、自・他覚所見、臨床検査所見について検討したが、本剤使用によると考えられる異常はみられなかった (Table 3)。

## III. 考 案

BAY o 9867 は、ピリドンカルボン酸系の新経口抗菌剤であり、強い抗菌活性と、広範囲の抗菌スペクトラムを有していると報告されている<sup>1-5)</sup>。今回、我々の検討でも、他施設の報告と同様に、本剤は臨床分離の *E. coli*, *Klebsilla*, *Pseudomonas*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌や、*S. aureus* などに対して、優れた抗菌力を有することが証明され、同系統の合成抗菌剤である NFLX と比較して、全体的にやや優れた抗菌力を有し、PPA と比較して、はるかに強い抗菌力を有していた。

本剤を尿路感染症 9 例, 肺炎 1 例に使用したところ、宿主側の基礎疾患にもかかわらず判定不能例を除いた臨床的有效率は 88.9% であり、菌消失率は 75% で、*in vitro* の抗菌力を反映して、経口剤としては満足する臨床的效果が得られた。

副作用としても、症例は少ないが、経口剤にありがちな胃腸障害などの自覚症状や、他覚所見、臨床検査上、異常を認めるものはなく、全国集計でも副作用出現率は約 3%<sup>2)</sup> と低く安全に使用できる薬剤であると考えられた。

以上より、本剤は内科領域の細菌感染症、特に尿路感染症において、臨床的にも十分有用な抗菌剤であり、今後さらに、症例数を増して検討するに価するものと考えられた。

## 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) 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
- 3) BAUERNFEIND, A. & C. PETERMÜLLER : *In vitro* activity of Ciprofloxacin, Norfloxacin and Nalidixic acid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 : 111-115, 1983
- 4) MUJTJENS, H. L. ; J. VAN DER ROS-VAN DE REPE & G.

Table 2 Clinical results of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diseases Underlying diseases	U. T. I. Group	Isolated organisms before ↓ after	Treatment		Course			Effect		Side effect
						Doses (g/day)	Duration (day)	WBC	ESR (hr)	CRP	Clinical	Bacterial	
1	52	M	U. T. I. SAH	Group 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup> <i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup> <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> <i>P. mirabilis</i> 10 <sup>4</sup> ↓ (-)	0.2 × 3	7	5,500 ↓ 5,900	3 ↓ 10	+ ↓ +	Good	Eradicated	(-)
2	75	F	U. T. I. Acute myocarditis Heart failure D. M. Neurogenic bladder	Group 5	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>6</sup> <i>Enterococcus</i> 10 <sup>6</sup> ↓ <i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup>	0.1 × 3	14	9,000 ↓ 9,400	78 ↓ 60	+ ↓ nt	Fair	Decreased	(-)
3	52	M	U. T. I. Pons bleeding Gastric ulcer	Group 6	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> <i>Enterococcus</i> 10 <sup>7</sup> <i>S. epidermidis</i> 10 <sup>6</sup> ↓ <i>Lactobacillus</i> 10 <sup>2</sup> <i>Enterococcus</i> 10	0.1 × 3	7	9,100 ↓ 6,500	58 ↓ 57	± ↓ nt	Good	Decreased	(-)
4	72	F	U. T. I. Neurogenic bladder Hydronephrosis	Group 5	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>6</sup> <i>Enterococcus</i> 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	0.1 × 3	20	4,100 ↓ 4,900	15 ↓ 21	2+ ↓ -	Excellent	Eradicated	(-)
5	56	M	U. T. I. Cerebral infarction	Group 1	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> ↓ (-)	0.2 × 3	11	19,300 ↓ 7,200	123 ↓ 32	6+ ↓ -	Good	Eradicated	(-)
6	75	F	U. T. I. Cerebral haemorrhage	Group 1	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> ↓ (-)	0.1 × 3	7	4,400 ↓ 4,200	28 ↓ 34	nt	Excellent	Eradicated	(-)
7	74	M	U. T. I. Cerebral infarction Prostatic hypertrophy Gastric cancer	Group 5	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>7</sup> <i>Enterococcus</i> 10 <sup>6</sup> <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> ↓ (-)	0.1 × 3	15	4,500 ↓ 4,800	15 ↓ 20	+ ↓ -	Excellent	Eradicated	(-)
8	31	F	U. T. I. SLE	Group 3	<i>S. epidermidis</i> 10 ↓ nt	0.2 × 3	4	8,000 ↓ 5,300	68 ↓ 60	+ ↓ -	Excellent	Unevaluable	(-)
9	72	M	U. T. I. D. M.	Group 6	<i>Enterococcus</i> 10 <sup>7</sup> <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> <i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	0.1 × 3	6	8,300 ↓ 8,300	38 ↓ 32	+ ↓ ±	Excellent	Eradicated	(-)
10	36	F	Pneumonia SLE Sjögren syndrome		<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (3+)	0.1 × 3	4	5,900 ↓ 8,600	16 ↓ 34	3+ ↓ 3+	Unevaluable	Unevaluable	(-)

nt : not tested

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with BAY o 9867

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Plate ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KA)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	
1	B	315	9.2	27.6	3,500	2	18.2	16	13	6.9	15.6	0.8
	A	444	12.2	39.6	5,900	3	33.1	15	12	7.7	13.0	0.7
2	B	277	7.3	23.2	9,000	1	25.6	11	2	6.6	23.6	2.6
	A	269	8.1	24.0	9,400	1	23.3	11	1	6.3	19.9	1.8
3	B	486	14.5	42.9	9,100	3	28.7	11	14	6.9	11.5	1.0
	A	461	13.8	43.1	6,500	0	26.9	16	29	6.5	11.8	1.1
4	B	425	13.5	37.7	4,100	2	11.7	29	13	6.5	13.5	1.4
	A	407	12.8	38.6	4,900	3	18.3	22	8		15.4	1.2
5	B	526	15.7	47.9	19,300	0	22.2	36	41	8.0	16.1	1.2
	A	517	15.5	47.0	7,200	6	16.6	19	14	7.5	15.6	1.0
6	B	339	11.0	32.5	4,400	5	21.8	32	16	7.3	21.5	1.1
	A	350	11.1	33.5	4,200	5	26.3	29	12	7.1	23.0	1.0
7	B	384	11.5	35.4	4,500	0	42.0	57	54	7.0	9.5	0.8
	A	421	11.6	37.3	4,800	1	40.0	34	25	8.1	13.7	0.8
8	B	383	10.2	32.4	8,000	0	35.0	14	6	6.1	6.5	0.7
	A	398	11.1	34.9	5,300	1	47.5	21	9	6.8		
9	B	338	11.8	36.9	8,300	3	20.0	33	18	10.3	5.3	0.7
	A	333	11.3	33.8	8,300	4	22.8	37	15	8.2	5.0	0.8
10	B	457	13.0	40.9	5,900	0	25.3	14	14	10.5	10.9	0.8
	A	450	12.4	40.4	8,600	3	26.6	13	8	5.4	7.1	0.8

B :before A :after

VAN VELDHUIZEN : Comparative activities of Ciprofloxacin (BAY o 9867), Norfloxacin, Pipemidic Acid and Nalidixic Acid. Antimicrob. Agents Chemother. 24 : 302~304, 1983

5) ZEILER, H. J. & K. GROHE : The *in vitro* and *in vivo* activity of Ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 339~343, 1984

## STUDIES ON BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)

YASUO ONO, HAJIME NISHIYA, NORIO NOZUE, YUICHIRO UEDA,  
BUNTEN KAGEHARA, EJI KUNISHIGE, KUNHIKO KA, YUTAKA OGAWA,  
YOSHIMI SAKURAI, KEIKO TAJIMA, TOSHIAKI HAGA, KAZUO FURUKAWA,  
CHIYOKO ICHIKAWA, SHIN FUJIMORI and HIDEO MIYASHITA  
The Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine.

SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Laboratory and clinical studies were performed on a new quinoline derivative, BAY o 9867.

The *in vitro* antibacterial activity of BAY o 9867 was evaluated in comparison to norfloxacin (NFLX) and pipemidic acid (PPA) using 110 clinical strains of gram-negative and gram-positive bacteria. MICs of BAY o 9867 were lower than those of NFLX, PPA.

This antibiotic drug was administered to nine cases of urinary tract infection and one of pneumonia, which was given orally at a dose of 100 ~ 200mg, 3 times a day for 4 to 20 days.

The clinical effects were excellent in 5 cases, good in 3 cases, fair in 1 case, unevaluable in 1 case. As for the bacteriological effects of BAY o 9867, organisms were eradicated in 6 cases and decreased in 2 cases, but in 2 cases were not evaluable.

Neither side effect nor abnormal laboratory finding was found in those cases.