

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的研究

稲松孝思・浦山京子・岡 慎一

東京都養育院付属病院感染症科

島田 馨

東京大学医学研究所

68才～89才の老年者8例（平均年齢75.8才）にみられた肺炎1例，びまん性汎細気管支炎1例，腎盂腎炎2例，慢性膀胱炎2例，前立腺炎1例，尿管炎1例および27才男子にみられた肺炎1例に対するBAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床効果，副作用の検討を行った。投与量は，8例で200～300 mg/日，5～18日間であり，1例で300～600 mg/日，203日間である。

臨床効果は，著効2例，有効6例，癌性胸膜炎合併のため効果判定除外1例であった。副作用として1例に食思不振がみられ，本剤による検査値の異常変動はみられなかった。

H. influenzae による感染の増悪を繰返し，セフェム系注射剤でしか治療に成功しなかったびまん性汎細気管支炎例に，本剤300～600 mg/日を203日間，計69.9 g投与したが，Ampicillin 耐性 *H. influenzae* が除菌でき，以後本剤投与中は6.8ヶ月間にわたって再燃を予防し得た。本例では本剤による副作用，検査値の異常変動はみられなかった。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西独 Bayer 社で開発された新しいキノロンカルボン酸系合成抗菌剤であり，Fig. 1 に示す如き構造式を有する¹⁾。主として高齢者にみられた下気道感染3例，尿路感染6例に対し，本剤による治療を試みたので，その臨床効果，副作用について報告する。

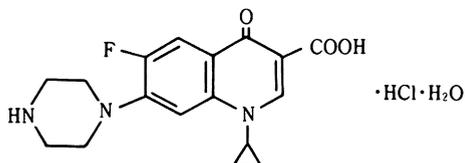
I. 対象・方法

対象は68才～89才の高齢者8例，平均年齢75.8才と27才男性1例である。対象疾患は肺炎2例，びまん性汎細気管支炎1例，腎盂腎炎2例，慢性膀胱炎2例，急性前立腺炎1例，尿管炎（前立腺癌に対する前立腺・膀胱摘出後の尿管瘻症例）1例である。

BAY o 9867 は1回100～200 mg 1日2～3回投与した。8例では5～18日間投薬したが，びまん性汎細気管支炎に対しては203日間の投薬を行った。

臨床効果の判定はほぼ従来の我々の基準に従ったが²⁾，びまん性汎細気管支炎では別個に成績の項で判定根拠を示した。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



II. 成績

臨床成績の概略，本剤投与前後の検査値を Table 1，2 に示した。

症例1：27才男性。基礎に気管支拡張症があり，半年前に中葉の肺炎球菌による肺炎に罹患， β -lactam 剤に対するアレルギー歴があるため，Josamycin, Doxycycline 投与するも治癒せず，Clindamycin, Aztreonam 併用にて治癒した症例である。2日前より38℃台の発熱，咳嗽，胸痛，膿性痰がみられ外来受診，胸部 Xp で中葉陰影増強をみたため，肺炎再発の診断で本剤100 mg 1日3回の経口投与を行った。本剤投与4日目には，咳嗽，胸痛，発熱などは全て消失，CRP 3+-+，胸部 Xp 像の改善が得られ，有効と判定した。本剤による副作用はみられなかった。

症例2：79才男性。肺気腫，陳旧性肺結核などで荒廃した肺にみられた肺炎例である。呼吸困難の増強，37.3℃の微熱，喀痰，胸部 Xp 像から肺炎と診断し，本剤100 mg 1日2回の投与を行った。3日目には平熱となったが，呼吸困難改善せず，胸水の増加，食思不振増強し，10日目に本剤投与を中止した。その後，本例は肺癌，癌性胸膜炎の確診が得られ，このための咳嗽，呼吸困難が主と判明したため，効果判定から除外した。経過中の食思不振の増強には原疾患の影響も考えられるが，本剤投与中に増悪しており，因果関係はあるかもしれない。

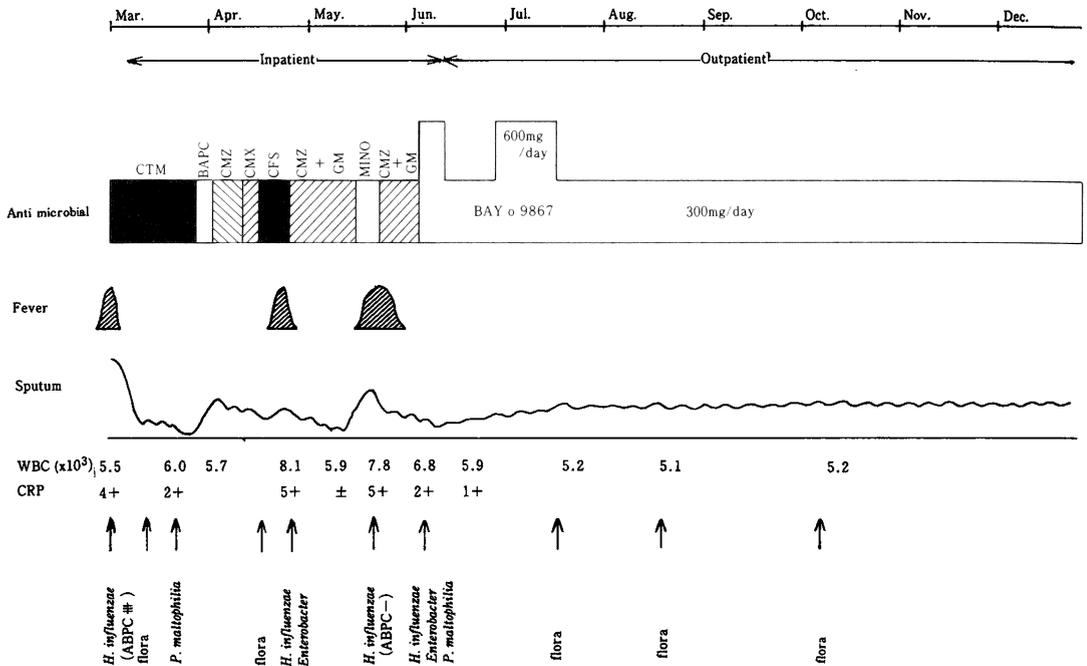
Table 1 Clinical summary

| Case No. | Name | Age | Sex | Diagnosis Underlying disease | Treatment | | | Isolated organisms | | Effect | | Side effect | Remarks |
|----------|------|-----|-----|---|--|----------------------|-------------------|--|--|-----------|-----------------|------------------|---------------------------|
| | | | | | Daily dose (mg × times) | Duration (day) | Total dose (g) | Species (before after) | Count | Clinical | Bacteriological | | |
| 1 | T.A. | 27 | M | Pneumonia Bronchiectasis | 100 × 3 | 5 | 1.5 | | | Good | Unknown | — | |
| 2 | I.M. | 79 | M | Pneumonia Old tuberculosis Lung cancer Pulmonary emphysema | 100 × 2 | 10 | 2.0 | | | Unknown | Unknown | Anorexia (++) | |
| 3 | K.Y. | 70 | M | Diffuse panbronchiolitis | 200 × 3 100 × 3 200 × 3 100 × 3 | 9 14 21 159 | 69.9 | <i>H. influenzae</i> | | Good | Eradicated | — | |
| 4 | K.K. | 75 | F | Pyelitis Spondylosis deformans Parkinson's disease | 100 × 3 | 7 | 2.1 | <i>P. aeruginosa</i> | > 10 ⁵ | Good | Eradicated | — | No indwelling catheter |
| 5 | S.U. | 89 | M | Pyelonephritis Mitral insufficiency CVD | 100 × 3 | 7 | 2.1 | <i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium</i> | > 10 ⁵ > 10 ⁵ | Good | Replaced | — | |
| 6 | T.I. | 71 | M | Chronic cystitis Parkinson's disease | 100 × 3 | 7 | 2.1 | <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> | > 10 ⁵ 10 ³ | Excellent | Decreased | — | No indwelling catheter |
| 7 | S.S. | 81 | F | Chronic cystitis Renal cancer | 100 × 2 | 7 | 1.4 | <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i> | > 10 ⁵ > 10 ⁵ | Good | Replaced | — | Indwelling catheter |
| 8 | M.H. | 73 | M | Acute prostatitis DM | 100 × 3 | 18 | 5.4 | <i>E. coli</i> | > 10 ⁵ | Good | Eradicated | — | |
| 9 | T.O. | 68 | M | Ureteritis Prostatic cancer Ureterostomy | 100 × 3 | 5 | 1.5 | <i>P. penneri</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> | > 10 ⁵ | Excellent | Eradicated | — | No indwelling catheter |

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867

| Case No. | Before or after treatment | RBC (10 ⁶ /mm ³) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Differential (%) | | | | | Plate (10 ⁴ /mm ³) | S-GOT (IU) | S-GPT (IU) | A-I-P (IU) | T-Bil (mg/dl) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | Electrolyte (mEq/L) | | | |
|----------|---------------------------|---|-----------|--------|-------------------------|------------------|--------|--------|--------|------|---|------------|------------|------------|---------------|-------------|--------------|---------------------|----------------|-----------------|--|
| | | | | | | Baso | Eosino | Neutro | Lympho | Mono | | | | | | | | Na ⁺ | K ⁺ | Cl ⁻ | |
| 1 | Before | 543 | 14.5 | 44.5 | 4,900 | 0 | 2 | 74 | 19 | 5 | 19.0 | 13 | 14 | 21 | | 13 | 1.0 | 141 | 3.7 | 108 | |
| | After | 566 | 15.3 | 46.5 | 5,100 | 1 | 0 | 64 | 31 | 4 | 20.5 | 15 | 13 | 23 | | 12 | 0.8 | | | | |
| 2 | Before | 382 | 13.2 | 36.7 | 9,400 | 0 | 0 | 95 | 2 | 3 | 33.2 | 18 | 9 | 34 | 1.5 | 16 | 0.9 | 129 | 4.7 | 95 | |
| | After | 406 | 12.9 | 39.2 | 8,200 | 0 | 0 | 84 | 9 | 7 | 35.1 | 22 | 12 | 46 | 1.0 | 19 | 0.7 | 127 | 5.7 | 92 | |
| 3 | Before | 472 | 11.1 | 40.5 | 6,800 | 2 | 3 | 53 | 34 | 8 | 30.3 | 11 | 4 | 38 | 0.5 | 19 | 1.1 | 146 | 4.4 | 102 | |
| | After | 465 | 13.6 | 40.1 | 5,200 | 0 | 1 | 55 | 38 | 6 | 31.8 | 9 | 1 | | 0.4 | 19 | 1.2 | 140 | 3.5 | 101 | |
| 4 | Before | 400 | 12.0 | 36.8 | 6,900 | 0 | 0 | 56 | 36 | 8 | 25.1 | 12 | 10 | 71 | | 16 | 0.8 | | | | |
| | After | 390 | 12.0 | 36.3 | 6,800 | 2 | 0 | 74 | 23 | 1 | 23.0 | 10 | 6 | 68 | | 17 | 0.9 | 143 | 4.1 | 109 | |
| 5 | Before | 321 | 9.5 | 27.5 | 9,100 | 0 | 2 | 78 | 14 | 6 | 19.5 | 26 | 21 | 81 | 0.5 | 33 | 1.4 | 144 | 4.2 | 110 | |
| | After | 327 | 9.4 | 28.1 | 5,900 | 1 | 2 | 79 | 15 | 3 | 26.7 | 12 | 7 | 58 | | 24 | 1.4 | 141 | 4.3 | 108 | |
| 6 | Before | 330 | 10.3 | 31.5 | 3,200 | 0 | 3 | 59 | 31 | 7 | 16.7 | 9 | 4 | 33 | | 24 | 0.6 | 145 | 3.6 | 113 | |
| | After | 355 | 11.1 | 33.9 | 3,500 | 1 | 3 | 65 | 26 | 5 | 18.3 | 10 | 18 | 34 | | 14 | 0.7 | 146 | 4.2 | 113 | |
| 7 | Before | 320 | 9.9 | 30.1 | 3,900 | 0 | 0 | 85 | 9 | 6 | 31.1 | 4 | 1 | 48 | 0.6 | 17 | 0.6 | 128 | 3.7 | 93 | |
| | After | 303 | 9.5 | 28.7 | 5,000 | 1 | 3 | 74 | 14 | 8 | 31.6 | 5 | 1 | 42 | 0.5 | 17 | 0.7 | 131 | 4.7 | 93 | |
| 8 | Before | 447 | 13.8 | 41.3 | 16,000 | 1 | 0 | 91 | 6 | 2 | 18.5 | 20 | 11 | 57 | 1.0 | 22 | 1.5 | 142 | 3.7 | 106 | |
| | After | 423 | 12.9 | 38.7 | 6,400 | | | | | | 15.6 | 12 | 6 | 41 | | 23 | 1.1 | 141 | 4.4 | 109 | |
| 9 | Before | 377 | 11.1 | 33.6 | 6,600 | 0 | 4 | 79 | 11 | 6 | 23.2 | 23 | 6 | 156 | 0.7 | 13 | 1.1 | 138 | 4.5 | 105 | |
| | After | 371 | 10.9 | 33.0 | 6,400 | 2 | 3 | 75 | 12 | 8 | 23.5 | 31 | 27 | 185 | 0.4 | 15 | 1.0 | 140 | 4.0 | 105 | |

Fig. 2 Clinical course of Case 3, K.Y., 70y.o., M,
Diffuse panbronchiolitis



症例3：70才男性。若年時より慢性副鼻腔炎あり。67才時、びまん性汎細気管支炎の診断を受けている。発熱の出没、1日100~200 mlの膿性痰、呼吸困難のため、この18ヶ月間に4回、計9ヶ月間入院しており、入院中は各種抗生剤注射投与にて軽快するが、退院後、経口抗生剤投与に変更する度に再燃を繰り返していた。昭和59年3月3日、高熱、150~200 ml/日の膿性痰、呼吸困難を訴えて入院した。

その後の経過を Fig. 2 に示すが、入院時喀痰培養では ABPC 感受性の *H. influenzae* が検出されていた。CTM2g/日の筋注投与により解熱、呼吸困難の改善が得られ、膿性痰は20~30 ml/日まで減少した。退院を目前に BAPC 1.5g/日経口投与にしたところ、再び喀痰量は増加した。CMZ, CMX 筋注投与に変更しても改善はなく、CFS に変更後再び発熱、喀痰培養にて ABPC 耐性の *H. influenzae* が検出されるようになった。CMZ と GM の併用としたところ、解熱、膿性痰の減少が得られたが、外来治療に切り替えようと MINO 200 mg/日経口投与に変更したところ、再び発熱、膿性痰の増加をみた。CMZ と GM の併用に替えて小康状態を得られたが、喀痰中の ABPC 耐性 *H. influenzae* は除菌されなかった。6月5

日より BAY o 9867 600 mg/日の経口投与に変更したが、症状の悪化みられないため、6月13日より外来通院とし、以後本剤300 mg/日の投与を行った。以後12月24日まで203日間、総計69.9 gの本剤投与を行い、手持薬欠品のため投与を中止した。本剤投与経過中、喀痰量は50~100 ml/日に増加しているが、入院を要するほどの発熱、呼吸困難はみられず、3回行った喀痰培養では有意の病原菌は検出できなかった。

以上の経過をまとめると、本剤投与により ABPC 耐性 *H. influenzae* が除菌され、経口投与のみでは長期にわたる外来治療が困難であったものが、本剤使用により半年以上にわたって外来治療が可能であったといえ、本剤の臨床効果を有効と判定した。また本剤投与によると思われる副作用はみられなかった。

症例4：75才女性。変形性脊椎症、Parkinson 氏病の患者であるが、昭和59年1月に入って発熱、膿尿を繰返し、尿培養では *M. organii* + *Enterococcus*, *P. cepacia* などが検出され、CEZ, GM などの投与により軽快していた。2月6日再び発熱、腰部叩打痛、膿尿がみられ尿培養では *P. aeruginosa* が 10^8 CFU/ml 以上検出された。腎盂腎炎の診断で本剤100 mg 1日3回の経口投与を行った。

膿尿、細菌尿は消失、微熱がやや遷延したが有効と判定した。本剤による副作用はみられなかった。

症例5：89才男性。脳血管障害、神経因性膀胱、僧帽弁閉鎖不全を基礎に有する患者で腎盂腎炎の既往がある。前日より38.6℃の発熱、腰部叩打痛あり。膿尿、細菌尿があり、培養にて、*S. marcescens*, *Enterococcus*, *P. mirabilis* が 10^5 CFU/ml以上検出された。本剤100 mg 1日3回7日間の投与により5日目には解熱、膿尿も消失した。*S. aureus* への菌交代がみられたが臨床徴候の改善、白血球数正常化、CRP改善(5+→1+)より有効と判定した。本剤による副作用はみられなかった。

症例6：71才男性。Parkinson氏病に合併した慢性膀胱炎である。以前より尿路感染を繰返していたが、前日より38.2℃の発熱あり、膿尿の増悪が確認されたため、本剤100 mg 1日3回7日間投与した。投薬前の尿培養では、*E. coli*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* の3菌種が分離されていたが、本剤投与4日目には平熱となり、膿尿も正常化し、投与後の尿培養では少数の*S. epidermidis*のみが検出された。有熱例であるが、経過中WBC, CRPの上昇見られず、慢性膀胱炎の急性増悪と診断し、臨床効果は著効と判定した。副作用はみられなかった。

症例7：81才女性。腎癌症例であるが、腎盂腎炎、腸球菌敗血症を繰返し、その都度各種抗菌剤投与により軽快していた症例である。経過中、膿尿の増悪がみられ、培養にて*E. coli*, *P. aeruginosa* が検出され、発熱はみられず、慢性膀胱炎の診断で本剤の投与を行った。100 mg 1日2回7日間の投与により膿尿は改善し、*E. coli*, *P. aeruginosa* は消失したため有効と判定したが、*P. maltophilia* への菌交代がみられた。本剤による副作用はみられなかった。

症例8：73才男性。基礎に糖尿病を有する患者であるが、会陰部疼痛、発熱にて入院、膿尿、細菌尿(*E. coli*)、前立腺圧痛がみられ、前立腺炎と診断した。本剤100 mg 1日3回の投与にて、解熱、会陰部疼痛の消失、膿尿改善、*E. coli* の消失が得られたが、経過やや遷延し、本剤は有効と判定した。本剤投与による副作用はみられなかった。

症例9：68才男性。前立腺癌のため、前立腺・膀胱摘

除、尿管瘻造設術を受けている症例である。無熱例であるが、膿尿、細菌尿(*P. penneri*, *Enterococcus*, *S. epidermidis*)がみられ、尿管炎と診断した。本剤100 mg 1日3回5日間の投与を行い、膿尿の消失、除菌が得られ、著効と判定した。副作用はなく、経過中にAl-pの変動がみられたが、前立腺癌骨転移が確認されており、本剤投与とは無関係と考えられた。

Ⅲ. 考 按

9症例に本剤を使用した成績をまとめると、効果判定を除外した1例以外の全例で有効以上の臨床効果が得られた。気道感染例の1例は軽症ながら肺炎例であり、1例はびまん性汎細気管支炎であり、下気道感染に有効であった点、評価に値しよう。特に症例1は、 β -lactam剤にアレルギーを有する症例に本剤を安全に使用し得たわけであり、アレルギーのため選択薬剤に困る場合の新たな有力な手段を得たことになろう。また、症例3では、難治性のびまん性汎細気管支炎に対し、再燃予防的な目的で半年余りにわたる長期投与を試みた。入院による注射剤投与を頻回に要した症例であり、本剤投与により長期間外来治療が可能であった点、およびAmpicillin耐性*H. influenzae* が除菌できた点、特に評価できよう。

尿路感染については、おおむね予測された好成绩であったが、特に*P. aeruginosa* の検出された2例で除菌可能であった点が評価できよう。

本剤1日200～600 mgの投与を行ったが、副作用としては、食思不振が1例にみられたのみであった。この系統の薬剤の副作用として特徴的な、メマイ、フラフラ感などは1例もみられず、特に203日間の長期投与例においても副作用のみられなかった点、この用量における高齢者における安全性を示唆する成績と考えられよう。

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
- 2) 島田 馨、稲松孝忠、佐藤京子：Cefamandoleの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-5)：204～207, 1979

CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867(CIPROFLOXACIN)

TAKASHI INAMATSU, SHINICHI OKA, KYOKO URAYAMA and KAORU SHIMADA*

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

*Institute of Medical Science, the University of Tokyo

Clinical evaluation of BAY o 9867(ciprofloxacin) was performed on 3 respiratory tract infection and 6 urinary tract infection in 8 aged patients and one younger adult. Daily dosage of 200~300 mg of BAY o 9867 was given for 5~18 days in 8 patients and 300~600 mg for 203 days in one patient.

Satisfactory responses were obtained in all patients but one with pneumonia and pleuritis carcinomatosa, which case was not evaluable. As adverse effect, anorexia was observed in one patient.

In one patient with diffuse panbronchiolitis, who has been suffered from repeated episode of fever and dyspnea, which had not been able to control without parenteral antibiotics administration, 300~600 mg of BAY o 9867 was given for 203 days. By use of long term dosage of this agent, causative Ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* was eradicated and exacerbation of inflammation was prevented for 6.8 months.