

BAY o 9867(Ciprofloxacin) の内科領域感染症に対する臨床的検討

伊藤 章・金子 保・長岡章平
鈴木尚子・大久保隆男
横浜市立大学医学部第一内科学教室

神永陽一郎
横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

BAY o 9867 を臨床的に用い下記の成績が得られた。

1. 臨床分離 *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対する MIC は低く, NFLX より 2~3 段階, NA, ABPC よりはるかに優れた MIC を示した。
2. 急性気管支炎 7 例, 肺炎 5 例, 肺癌の二次感染 1 例, 慢性気管支炎 10 例, 感染性気管支拡張症 1 例, 計 24 例の呼吸器感染症と 3 例の尿路感染症に本剤を投与した。
3. 臨床的には, 呼吸器感染症は著効 2 例, 有効 11 例, やや有効 4 例, 無効 7 例で, 有効率は 54.2%, 尿路感染症 3 例は 3 例共有効以上で有効率 100% であった。
4. 細菌学的には, 消失 7 例, 減少 3 例, 不明 3 例で *P. aeruginosa* は除菌されなかった。
5. 副作用としては, 嘔気 2 例, 発疹 1 例, Al-P 上昇 2 例, GOT・GPT・ γ -GTP 上昇 1 例が認められたがいずれも軽度であった。
6. *P. aeruginosa* の関与した慢性呼吸器感染症に対する臨床効果は低いが, 広範囲の抗菌スペクトラムを有する経口剤であり, 有用な抗菌剤となるであろう。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は, 西ドイツ・バイエル社で開発された 1 位に Cyclopropyl 基を有するキノリノカルボン酸系の新合成抗菌剤である^{1,2)}。

化学構造的には Norfloxacin と類似した経口剤で, *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* など嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有する。特にほとんどの菌種で同系統の Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin より 2~4 倍強い抗菌力を示す²⁾。

経口投与した場合, 血中濃度は用量依存的に上昇し, 血中半減期はほぼ 3~5 時間で, 各組織への移行も良好で尿中には 24 時間で約 40~50% 回収される²⁾。これらの特長を有する本剤を臨床的に用いる機会を得たので, 臨床分離菌の感受性ととも, 臨床成績について報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離 *S. aureus* 25 株, *S. faecalis* 27 株, *E. coli* 21 株, *K. pneumoniae* 22 株, *S. marcescens* 24 株, *E. cloacae* 12 株, *P. aeruginosa* 26 株につき, 化学療法学会法³⁾により最小

発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし, 対照薬として Norfloxacin (NFLX), Nalidixic acid (NA), Ampicillin (ABPC) を用いた。

2. 臨床的検討

1984 年 1 月より 4 月にかけて, 当内科外来及び入院患者 27 例に対して本剤を投与した。

入院患者 9 例, 外来患者 18 例で, 対象疾患は, 呼吸器感染症 24 例, 尿路感染症 3 例で, 本剤投与により, 臨床の有効性, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値に及ぼす影響について検討した。臨床効果は, 発熱, 白血球数, 好中球割合, 血沈, CRP, 胸部レ線所見, 尿所見, 症状, 分離菌の消長などにより, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は, 分離菌の消長により, 消失, 減少, 不変, 交代, 不明に判定した。臨床検査値については, 本剤投与前後において可能な限り検査し, 本剤による影響を検討した。尚, 本病院における正常値は, GOT 9~27 mU/ml, GPT 4~27 mU/ml, Al-P 79~219 mU/ml, BUN 6~20 mg/dl, S-Cr 男 1.0~1.3 mg/dl ・ 女 0.7~1.1 mg/dl である。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

1) *S. aureus* (Fig. 1)

BAY o 9867 は0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の間に25株とも分布し、ピークは0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、NFLX の0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク1.56 $\mu\text{g/ml}$) より2~3段階優れ、NA は全株25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示している。

ABPC は0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ の間に広く分布しており、BAY o 9867 は最も優れたMICを示した。

2) *S. faecalis* (Fig. 2)

BAY o 9867 は0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の間に27株とも分布し、ピークは0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ でNFLX より2段階優れている。ABPC は0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に22株分布しているが25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も5株みられている。NA は全株100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示し、耐性株である。

3) *E. coli* (Fig. 3)

BAY o 9867 に対し、21株のうち20株は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した。NFLX は、ピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、全株0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるが、BAY o 9867 より1段階劣っている。NA は1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に20株が、ABPC は11株が分布していたが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株もNAで1株、ABPCで10株認められた。

4) *K. pneumoniae* (Fig. 4)

BAY o 9867 は22株中21株が0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICに分布し、NFLX の0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の分布と比べ、1~2段階優れたMICを示した。NA は3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に21株が分布し、1株は50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。ABPC は全株12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示し、50 $\mu\text{g/ml}$ が9株と最も多く分布した。

5) *S. marcescens* (Fig. 5)

BAY o 9867 は広く分布し、ピークは3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、24株中22株は6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示したが、2株25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株も認められた。NFLX も広く分布し、BAY o 9867 より1段階程度劣っている。NA は3.13 $\mu\text{g/ml}$ より高いMICに分布し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株も14株認められた。ABPC は全株25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

6) *E. cloacae* (Fig. 6)

BAY o 9867 は12株中10株が0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示し、NFLX より1~2段階優れている。NA は3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、ABPC は11株が50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

7) *P. aeruginosa* (Fig. 7)

BAY o 9867 は26株中24株が0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、NFLX より1段階程度優れていた。NA、ABPC は抗菌力は弱く、全株50 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。

2. 臨床成績 (Table 1, 2)

入院症例9例、外来症例18例で、男15例、女12例で、年齢は21才から84才に分布、50才以上が22例を占める。対象疾患は、急性気管支炎7例、肺炎5例、肺癌の二次感染1例、慢性気管支炎10例、感染性気管支拡張症1例、計24例の呼吸器感染症と、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎1例、計3例の尿路感染症で、合計27例である。

1回投与量は100 mg 6例、200 mg 21例で、1日3回投与し、投与期間は4日から46日間、平均15.8日間で、総投与量は1.5~25.2 g 平均8.4 gであった。

起因菌は13例で検出され、*H. influenzae* 4例、*S. aureus* 2例、*P. aeruginosa* 3例、その他のG(-)桿菌4例で、細菌学的には消失7例、減少3例、不明3例であった。呼吸器感染症では、*H. influenzae* は3例消失、1例減少、*S. aureus* は1例消失、1例不明、*P. aeruginosa* は2例減少、1例不明で、*P. aeruginosa* は除菌されなかった。尿路感染症では、2例で菌が検出されており、*Corynebacterium* sp. と *P. vulgaris* の混合感染例および *K. oxytoca* 検出例は共に菌消失をみた。

臨床的には、呼吸器感染症は著効2例、有効11例、やや有効4例、無効7例、有効率は24例中13例で有効以上で54.2%の有効率であった。尿路感染症は3例中2例著効、1例有効で有効率は100%であった (Table 3)。

全体では27例中著効4例、有効12例、やや有効4例、無効7例で、有効率は59.3%であった。無効あるいはや

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

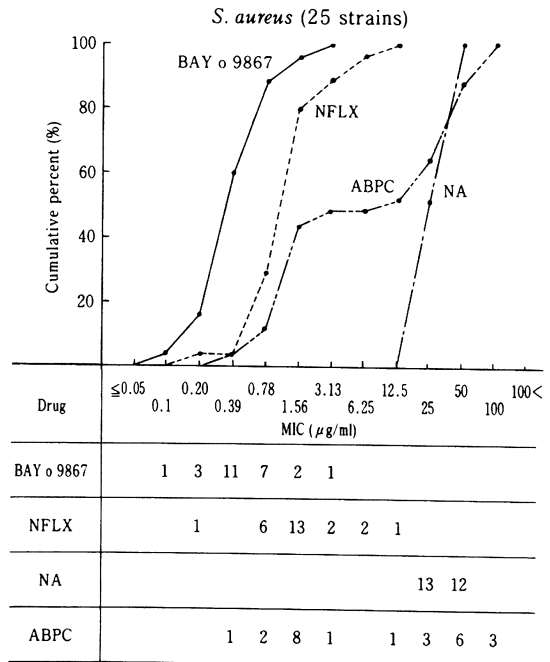


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis* (27 strains)

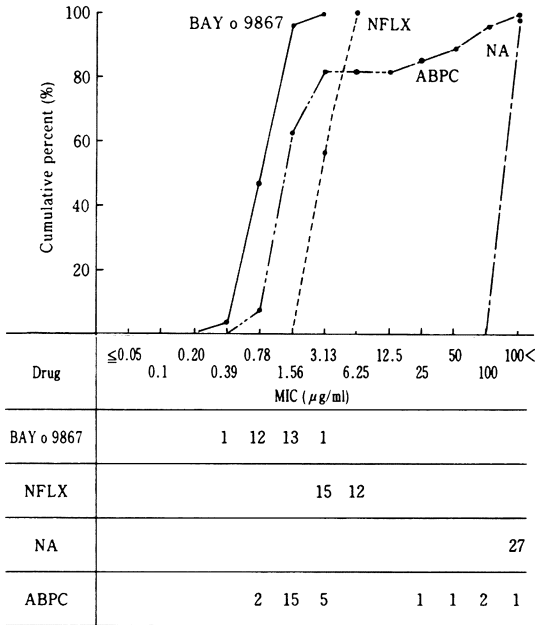


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (22 strains)

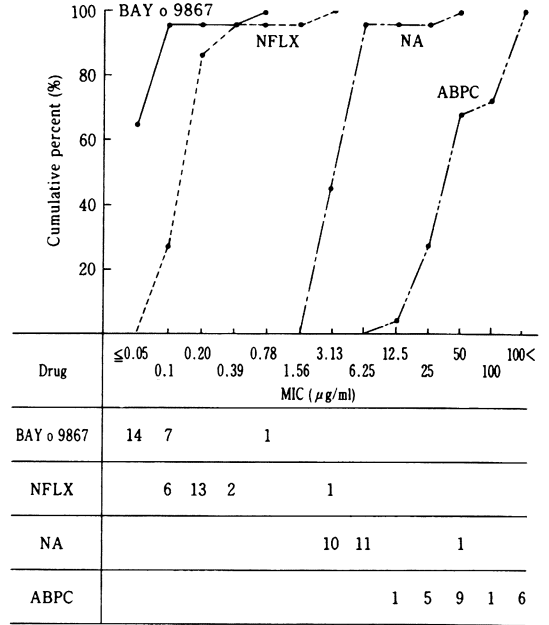


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (21 strains)

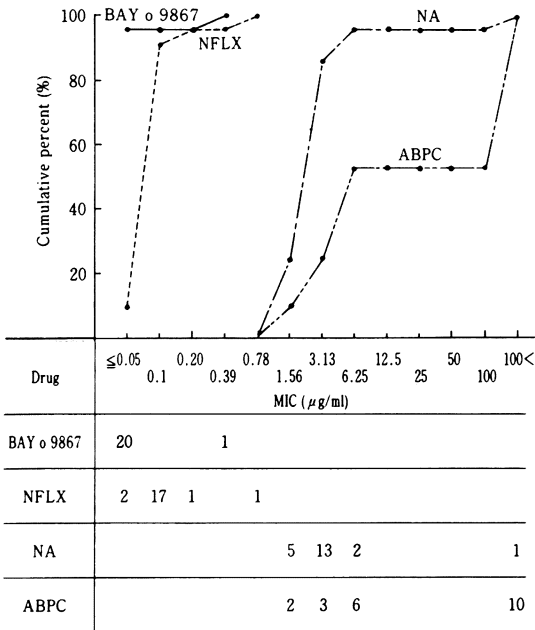


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (24 strains)

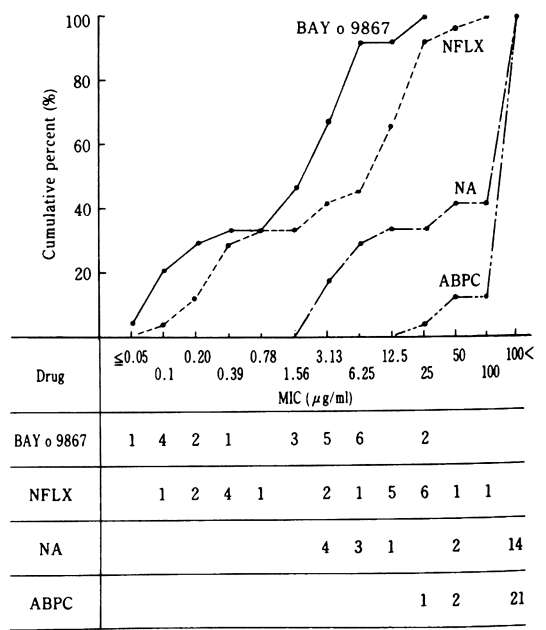


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

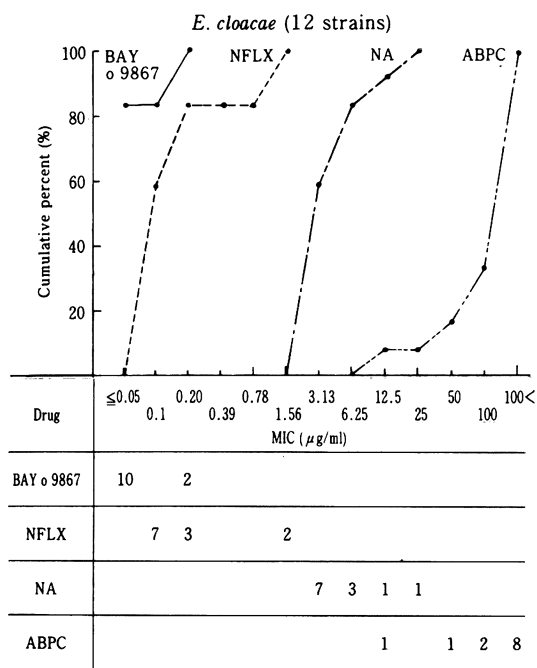
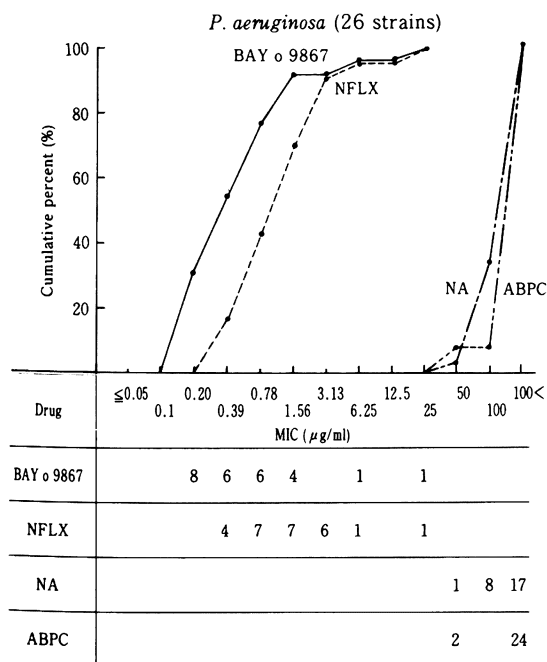


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



や有効例は、急性気管支炎で7例中3例、肺炎で4例中2例、慢性気管支炎で10例中5例で、疾患によっては余り差は認められなかったが、*P. aeruginosa* 検出例では3例中2例、*H. influenzae* 検出例では4例中1例、*S. aureus* 検出例では2例中1例が無効あるいはやや有効で、株数は少ないためはっきりは言えないが、*P. aeruginosa* 検出例は細菌学的効果も臨床的效果もよくなかった。

3. 副作用及び臨床検査値異常 (Table 4, 5)

副作用としては、嘔気2例、発疹が1例で認められ、嘔気(症例3)及び発疹(症例24)出現例各1例ずつで、中止により、速やかに症状消失した。他の嘔気1例(症例4)は継続投与可能であった。検査値異常としては、GOT・GPT・ γ -GTPの上昇が1例、Al-Pの上昇が2例で認められた。Al-Pの上昇例は、1例は正常値より異常値への上昇であり、他の1例は肺癌を基礎疾患に有しており、本剤投与前より異常値を示しており、更に上昇した例である。いずれも本剤投与中止後、正常値あるいは、旧値に復している。

2, 3 症例を示す

症例1: 53才, 女, 急性気管支炎

咳, 痰, 38℃台の発熱が続くため来院。白血球数16,900, 好中球88%, CRP 3+, 体温37.9℃あり, 本剤を1回200 mg, 1日3回投与開始した。胸部レントゲンには異常陰影なく, 喀痰中からは有意の細菌は分離されなかった。本剤投与後著明な下熱傾向と咳, 痰の消失をみ, 白血球数も正常化し, CRPも±へとなった。臨床的には著効と判定した。10日投与で打ちきったが, 特に副作用は認められず, 臨床検査値異常も認められなかった (Fig. 8)。

症例13: 21才, 女, マイコプラズマ肺炎

37.7℃~38℃台の発熱, 咳, 痰あり, 近医にて経口抗生剤投与を受けるも症状改善しないため来院。白血球数7,700, 好中球53%, CRP 1+, 胸部レントゲン上右下野に浸潤影あり, 肺炎の診断で本剤投与開始した。本剤投与後著明な下熱がみられたものの, 咳, 痰は続き, 寒冷凝集素価の16倍より128倍の上昇, マイコプラズマCF抗体32倍から64倍, IHA抗体2560倍と高値であり, マイコプラズマ肺炎と考え, 本剤5日間にて中止して Acetyl-Spiramycin に変更した。臨床的には下熱, 咳の軽減により有効と判定した。副作用はみられず, 本剤によると思われる臨床検査値異常も認められなかった (Fig. 9)。

症例14: 54才, 女, 慢性気管支炎増悪

6年前より咳, 痰持続し, 時々増悪をくり返していた。今回も咳, 膿粘性痰の増量あり来院。慢性気管支炎の増悪と考え, 発熱はみられなかったものの, 本剤投与を開始した。1週間目頃より咳, 痰は少なくなかったが, 完

Table 1 Clinical effect with BAY o 9867

| Case | Diagnosis (Underlying disease) | Dosage (mg × days) (g) | Organism | Clinical effect | Side effect |
|------------------|---|---------------------------|--|--------------------|--------------------------------------|
| 1 M. K. 53 ♀ | Acute bronchitis | 600 × 10 6.0 | nf | Excellent | — |
| 2 N. F. 64 ♀ | Acute bronchitis (Renal failure) (Heart failure) | 600 × 14 8.4 | nf | Excellent | GOT 16→42 GPT 8→40 γ-GTP 13→50 |
| 3 H. K. 59 ♀ | Acute bronchitis (Asthma bronchiale) | 600 × 7 4.2 | <i>M. morgani</i> + ↓ N. D. | Good | Nausea |
| 4 K. K. 59 ♂ | Acute bronchitis (Bronchiectasis) (Pneumoconiosis) | 600 × 14 8.4 | nf | Fair | Nausea |
| 5 H. Y. 50 ♂ | Acute bronchitis (Pyothorax) | 600 × 6 3.2 | — | Poor | — |
| 6 I. M. 68 ♂ | Acute bronchitis | 300 × 15 4.4 | <i>S. aureus</i> 2 + ↓ nf | Good | — |
| 7 S. K. 74 ♂ | Acute bronchitis (Hypertension) | 300 × 14 4.2 | nf | Poor | Al-P 199→288 |
| 8 T. Y. 84 ♂ | Acute bronchopneumonia (Lungen tbc Bronchiectasis Tbc pyothorax) | 600 × 4 2.4 | <i>P. aeruginosa</i> 2 + | Poor | — |
| 9 T. M. 70 ♂ | Acute bronchopneumonia (Lung cancer) (Pleuritis) | 600 × 10 6.0 | — | Good | Al-P 696→1310 |
| 10 K. M. 29 ♀ | Pneumonia (S L E) | 600 × 14 8.4 | nf ↓ <i>E. aerogenes</i> 2 + <i>P. aeruginosa</i> 2 + | Poor | — |
| 11 Y. S. 62 ♂ | Pneumonia (Pleuritis) | 600 × 14 8.4 | nf | Good | — |
| 12 T. T. 58 ♂ | Secondary infection (Lung cancer) | 600 × 7 4.2 | nf | Poor | — |
| 13 N. F. 21 ♀ | Mycoplasma pneumonia | 600 × 5 3.0 | nf | Good | — |

Table 2 Clinical effect with BAY o 9867

| Case | Diagnosis (Underlying disease) | Dosage (mg×days) (g) | Organism | Clinical effect | Side effect |
|-----------------|--|-------------------------|---|--------------------|----------------|
| 14 H.K. 54 ♀ | Chr. bronchitis | 600 × 14 8.2 | <i>H. influenzae</i> 3 + ↓ nf | Good | — |
| 15 M.T. 38 ♀ | Chr. bronchitis (Bronchiectasis Asthma bronchiale) | 600 × 35 21.0 | <i>P. aeruginosa</i> 2 + ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 + | Good | — |
| 16 O.M. 55 ♀ | Chr. bronchitis (Asthma bronchiale) | 600 × 28 16.8 | <i>H. influenzae</i> 3 + ↓ nf | Good | — |
| 17 H.G. 70 ♂ | Chr. bronchitis (D. M.) | 600 × 42 25.2 | nf | Good | — |
| 18 O.Y. 71 ♂ | Chr. bronchitis | 600 × 28 16.8 | nf | Fair | — |
| 19 S.Y. 76 ♂ | Chr. bronchitis (Bronchiectasis) | 600 × 14 8.4 | <i>H. influenzae</i> 3 + ↓ <i>H. influenzae</i> + | Fair | — |
| 20 I.K. 78 ♂ | Chr. bronchitis (Sarcoidosis) | 600 × 14 8.4 | nf | Poor | — |
| 21 U.H. 68 ♀ | Chr. bronchitis (Lung fibrosis) | 600 × 22 13.2 | <i>S. aureus</i> 2 + ↓ N.D. | Fair | — |
| 22 S.T. 54 ♂ | Chr. bronchitis (Lung aspergilloma) | 300 × 46 13.8 | <i>C. diversus</i> 2 + ↓ nf | Good | — |
| 23 M.H. 60 ♂ | Chr. panbronchiolitis | 600 × 24 14.0 | <i>P. aeruginosa</i> 3 + ↓ <i>P. aeruginosa</i> 2 + | Poor | — |
| 24 A.S. 55 ♀ | Infected bronchiectasis | 300 × 7 2.0 | <i>H. influenzae</i> 2 + ↓ nf | Good | Eruption |
| 25 I.M. 35 ♀ | Acute cystitis | 300 × 7 2.1 | <i>Corynebact</i> sp. 10 ⁵ > <i>P. vulgaris</i> ↓ (-) | Excellent | — |
| 26 T.N. 21 ♀ | Acute cystitis | 300 × 5 1.5 | (-) | Excellent | — |
| 27 S.T. 82 ♂ | Chr. cystitis (Neurogenic bladder) | 600 × 8 4.8 | <i>K. oxytoca</i> 10 ⁵ > ↓ (-) | Good | — |

Table 3 Summary of clinical effect with BAY o 9867

| Diagnosis | No. of cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Unknown | Efficacy rate (%) |
|--------------------------------|--------------|-----------|------|------|------|---------|-------------------|
| Acute bronchitis | 7 | 2 | 2 | 1 | 2 | | 4/7 57.1 |
| Chronic bronchitis | 9 | | 5 | 3 | 1 | | 5/9 55.6 |
| Chronic panbronchiolitis | 1 | | | | 1 | | 0/1 0 |
| Bronchiectasis | 1 | | 1 | | | | 1/1 100.0 |
| Pneumonia | 4 | | 2 | | 2 | | 2/4 50.0 |
| Secondary pneumonary infection | 1 | | | | 1 | | 0/1 0 |
| Mycoplasma pneumonia | 1 | | 1 | | | | 1/1 100.0 |
| Acute cystitis | 2 | 2 | | | | | 2/2 100.0 |
| Chronic cystitis | 1 | | 1 | | | | 1/1 100.0 |

全には消失しなかった。尚、来院時の喀痰中からは *H. influenzae* が (卅) 検出され、本剤投与2週間後には消失していた。臨床的には有効と判定した。副作用、臨床検査値異常は認められなかった (Fig.10)。

Ⅲ. 考 按

BAY o 9867 はキノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤で、各種グラム陽性およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、NA, ST 合剤, ABPC, SISO 耐性菌に対しても強い抗菌力を有する経口剤である^{1,2,4-6)}。

今回我々は、臨床分離株について、NFLX, NA, 及び ABPC を対照薬として選び、本剤の抗菌力を検討した。NFLX に対しては、検討した *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* とも、BAY o 9867 の方がすぐれた抗菌力を示していた (Fig. 1 ~ 7)。又、NA の抗菌力の弱い *S. aureus*, *S. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しても、本剤はすぐれた抗菌力を示しており、NA に多少の抗菌力のある *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対しては、NA にみとめられた耐性株は1株も認められず、はるかにすぐれた抗菌力であった。ABPC に対しても同様で、ABPC が *S. aureus*, *S. faecalis* に対して12.5 µg/ml 以上の耐性株が、各々13株、5株認められていたが、BAY o 9867 は1株も耐性株は認められず、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しても同様であった。

新薬シンポジウムの集計²⁾においても、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、*M. pneumoniae* に対しても、他のピリドンカルボン酸系の抗菌剤と比べても、最もすぐれた抗菌力を示しており、広い範囲の抗菌スペクトラムを有する抗菌剤であるといえる。

臨床的には、呼吸器感染症24例に本剤を投与し、13例で著効あるいは有効であり、54.2%の有効率であった。

この有効率は全国集計の呼吸器感染症717例の有効率73.8%と比べると、かなり劣った成績となっている²⁾。全国集計では、急性呼吸器感染症は285例で有効率77.5%、慢性呼吸器感染症は432例で71.3%の有効率となっている。

我々の検討症例は、急性呼吸器感染症、慢性呼吸器感染症共に12例ずつであり、外来症例16例、入院症例8例、基礎疾患のある例17例、基礎疾患のない例7例となっている (Table 6 ~ 8)。

急性呼吸器感染症は12例中7例で有効以上で有効率58.3%に対し、慢性呼吸器感染症では12例中6例が有効で有効率50.0%で、急性呼吸器感染症12例中9例に基礎疾患があること、6例が入院症例であったことも、急性呼吸器感染症で有効率の低い原因であろう。

因に外来症例16例では著効1例、有効9例、やや有効3例、無効3例で、16例中10例で有効以上で有効率は62.5%であるのに対し、入院症例では8例中著効1例、有効2例、やや有効1例、無効4例で、8例中3例で有効以上で有効率は37.5%と、外来症例に比べてはるかに劣っている (Table 7)。

又、基礎疾患のない例は7例中5例で有効以上で、有効率71.4%であるのに対し、基礎疾患のある例では17例中8例で有効以上で、有効率47.1%と、基礎疾患のある方が有効率は悪くなっている (Table 8)。

起因菌の面からは、慢性呼吸器感染症で菌消失のみられなかった *P. aeruginosa*, *H. influenzae* 検出例が2例、1例含まれていることも有効率の低かった一因であろうが、症例15の如く、*P. aeruginosa* は除菌されなくとも臨床的に有効であった例もあり、しかも本剤は広いスペクトラムを有しており、全例で菌が検出されているわけでもないため、有効率の低さは菌のみでは説明がつかない

Table 4 Laboratory findings before and after treatment with 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 | S-GPT | Al-P | T-Bil (mg/dl) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | Electrolyte (mEq/L) | | | CRP | ESR (60') |
|----------|---------------------------|---|-----------|--------|-------------------------|------------------|--------|--------|--------|---|-------|-------|------|---------------|-------------|--------------|---------------------|-----------------|----------------|-----|-----------|
| | | | | | | Baso | Eosino | Neutro | Lympho | | | | | | | | Mono | Na ⁺ | K ⁺ | | |
| 1 | Before | 451 | 13.9 | 41.4 | 16,900 | 0 | 0 | 88 | 7 | 5 | 32.1 | 20 | 14 | 214 | 12 | 0.9 | — | — | — | 3+ | 25 |
| | After | 413 | 12.6 | 37.6 | 7,800 | 2 | 1 | 77 | 15 | 5 | 41.6 | 16 | 12 | 159 | 13 | 1.0 | — | — | — | ± | — |
| 2 | Before | 392 | 11.8 | 34.3 | 11,800 | — | — | — | — | — | 17.7 | 16 | 8 | 268 | 19 | 1.3 | 135 | 3.2 | 89 | 6+ | 40 |
| | After | 336 | 10.3 | 28.7 | 8,800 | — | — | — | — | — | 29.5 | 42 | 40 | 247 | 45 | 1.4 | 132 | 4.5 | 90 | — | 23 |
| 3 | Before | 436 | 12.9 | 40.1 | 7,400 | 1 | 8 | 74 | 7 | 10 | 25.0 | 26 | 11 | 165 | 20 | 1.0 | — | — | — | ± | — |
| | After | 419 | 12.8 | 37.9 | 7,800 | 1 | 6 | 73 | 12 | 8 | 24.5 | 32 | 16 | 151 | 19 | 0.8 | — | — | — | 1+ | — |
| 4 | Before | 499 | 15.5 | 45.7 | 11,600 | 0 | 1 | 79 | 10 | 10 | 39.2 | 26 | 16 | 171 | 11 | 1.3 | — | — | — | 1+ | — |
| | After | 513 | 15.8 | 47.4 | 9,000 | 0 | 0 | 79 | 14 | 7 | 31 | 32 | 19 | 165 | 11 | 1.3 | — | — | — | 1+ | — |
| 5 | Before | 416 | 13.8 | 40.3 | 17,500 | 0 | 0 | 94 | 4 | 2 | 35.9 | 49 | 34 | 403 | 25 | 1.0 | 143 | 4.1 | 97 | 6+ | 103 |
| | After | 442 | 14.3 | 42.7 | 11,400 | 0 | 0 | 81 | 13 | 6 | 63.3 | 24 | 19 | 319 | 16 | 1.0 | — | — | — | 6+ | 114 |
| 6 | Before | 380 | 13.6 | 39.5 | 8,700 | 0 | 2 | 80 | 16 | 2 | 42.8 | 12 | 2 | 193 | 14 | 1.1 | 141 | 3.8 | 105 | ± | 50 |
| | After | 414 | 14.5 | 41.6 | 6,800 | 0 | 1 | 72 | 19 | 8 | 33.4 | 17 | 3 | 217 | 9 | 1.1 | — | — | — | ± | 33 |
| 7 | Before | 427 | 13.5 | 39.3 | 8,300 | 1 | 5 | 63 | 23 | 8 | 40.0 | 29 | 34 | 199 | 12 | 1.1 | — | — | — | ± | 42 |
| | After | 408 | 13.0 | 38.0 | 10,300 | 0 | 7 | 52 | 26 | 15 | 37.0 | 24 | 31 | 288 | 17 | 1.2 | — | — | — | 1+ | 17 |
| 8 | Before | 345 | 11.1 | 33.3 | 9,200 | 1 | 1 | 93 | 1 | 4 | 25.4 | 32 | 21 | 234 | 12 | 0.8 | 143 | 3.3 | 100 | 5+ | — |
| | After | 340 | 10.7 | 32.8 | 8,100 | 0 | 0 | 90 | 5 | 5 | 21.0 | — | — | — | 21 | 0.7 | 143 | 4.0 | 94 | — | 55 |
| 9 | Before | 286 | 8.8 | 25.6 | 12,300 | 0 | 3 | 82 | 11 | 4 | 45.3 | 50 | 85 | 696 | 17 | 1.1 | 135 | 4.2 | 95 | 5+ | — |
| | After | 326 | 9.9 | 29.2 | 8,400 | 0 | 0 | 75 | 23 | 2 | 54.1 | 50 | 67 | 1310 | 14 | 0.9 | — | — | — | 3+ | — |
| 10 | Before | 374 | 10.4 | 31.2 | 1,600 | 1 | 0 | 67 | 12 | 20 | 11.1 | 210 | 93 | 326 | 10 | 0.9 | — | — | — | — | 43 |
| | After | 369 | 10.2 | 30.4 | 1,200 | 2 | 4 | 34 | 27 | 12 | — | 174 | 57 | 515 | 16 | 0.9 | — | — | — | ± | 72 |
| 11 | Before | 409 | 13.9 | 39.7 | 5,100 | 0 | 8 | 58 | 30 | 4 | 30.7 | 26 | 19 | 248 | 16 | 1.2 | 139 | 4.7 | 97 | ± | 74 |
| | After | 412 | 14.0 | 39.6 | 5,800 | 0 | 4 | 50 | 43 | 3 | 29.6 | 19 | 16 | 212 | 17 | 1.1 | — | — | — | — | 18 |
| 12 | Before | 464 | 13.6 | 39.8 | 9,700 | 0 | 1 | 67 | 25 | 7 | 31.5 | 22 | 17 | 268 | 21 | 1.0 | 142 | 4.1 | 105 | 3+ | 25 |
| | After | 457 | 13.2 | 39.4 | 11,500 | 0 | 0 | 55 | 37 | 8 | 37.2 | 20 | 11 | 269 | 16 | 1.1 | — | — | — | 3+ | 20 |
| 13 | Before | 434 | 11.7 | 34.2 | 7,700 | 0 | 4 | 53 | 36 | 7 | 20.8 | 37 | 14 | 155 | 14 | 1.0 | — | — | — | 1+ | 30 |
| | After | 395 | 10.9 | 31.9 | 5,200 | 0 | 2 | 65 | 29 | 4 | 34.2 | 25 | 15 | 194 | — | 0.7 | — | — | — | — | 95 |

Table 5 Laboratory findings before and after treatment with BAY o 9867

| Case No. | Before or after treatment | RBC ($10^6/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Differential (%) | | | | Plate ($10^4/\text{mm}^3$) | S-GOT | S-GPT | Al-P | T-Bil (mg/dl) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | Electrolyte (mEq/L) | | | CRP | ESR (60') | |
|----------|---------------------------|----------------------------|-----------|--------|------------------------|------------------|--------|--------|--------|------------------------------|-------|-------|------|---------------|-------------|--------------|---------------------|-----------------|----------------|-----|-----------|-----------------|
| | | | | | | Baso | Eosino | Neutro | Lympho | | | | | | | | Mono | Na ⁺ | K ⁺ | | | Cl ⁻ |
| 14 | Before | 407 | 13.0 | 39.5 | 13,700 | 0 | 2 | 84 | 8 | 6 | 51.6 | 25 | 11 | 262 | 0.5 | 7 | 0.8 | 140 | 4.3 | 102 | ± | 34 |
| | After | 423 | 13.6 | 40.8 | 14,200 | 0 | 1 | 81 | 13 | 5 | 42.7 | 29 | 15 | 304 | 0.5 | 8 | 0.8 | — | — | — | 2+ | 45 |
| 15 | Before | 499 | 14.1 | 43.2 | 15,200 | 1 | 0 | 88 | 9 | 1 | 37.1 | 15 | 6 | 139 | 0.5 | 7 | 0.8 | 144 | 4.3 | 102 | ± | 7 |
| | After | 498 | 14.2 | 42.8 | 10,100 | 1 | 4 | 73 | 12 | 10 | 33.7 | 17 | 8 | 135 | — | 12 | 0.8 | — | — | — | ± | — |
| 16 | Before | 439 | 14.0 | 41.4 | 7,100 | 0 | 2 | 67 | 27 | 4 | 21.2 | 15 | 12 | 162 | — | 12 | 0.9 | — | — | — | 1+ | 12 |
| | After | 442 | 13.8 | 41.4 | 4,600 | 0 | 3 | 72 | 20 | 5 | 16.6 | 19 | 16 | 161 | — | 11 | 0.9 | — | — | — | ± | — |
| 17 | Before | 401 | 12.9 | 36.3 | 6,100 | 0 | 1 | 66 | 24 | 9 | 19.4 | 13 | 0 | 223 | — | 18 | 0.4 | — | — | — | + | 51 |
| | After | 401 | 14.3 | 42.5 | 9,600 | — | — | 87 | 8 | 5 | 25.8 | 27 | 12 | 279 | 0.6 | 12 | 1.1 | 139 | 4.3 | 98 | 3+ | 42 |
| 19 | Before | 437 | 13.0 | 39.3 | 15,100 | 0 | 3 | 77 | 16 | 4 | 26.2 | 16 | 7 | 296 | 0.3 | 16 | 1.0 | — | — | — | 1+ | — |
| | After | 442 | 13.0 | 39.6 | 13,400 | 0 | 7 | 76 | 15 | 2 | 24.5 | 55 | 53 | 331 | 0.8 | 17 | 1.0 | 139 | 4.0 | 93 | 1+ | — |
| 20 | Before | 443 | 13.0 | 37.9 | 6,600 | 0 | 5 | 42 | 44 | 9 | 21.4 | 26 | 11 | 219 | — | 17 | 1.0 | — | — | — | ± | — |
| | After | 431 | 12.8 | 37.6 | 7,500 | 0 | 2 | 48 | 42 | 8 | 22.3 | 22 | 7 | 229 | — | 17 | 1.1 | — | — | — | — | — |
| 21 | Before | 381 | 12.0 | 35.6 | 9,500 | 0 | 3 | 62 | 32 | 3 | 31.3 | 14 | 3 | 175 | 0.4 | 20 | 1.2 | 136 | 4.5 | 92 | 2+ | 40 |
| | After | — | — | — | 6,600 | — | — | — | — | — | — | 12 | 2 | 132 | — | 16 | 0.9 | — | — | — | — | 76 |
| 22 | Before | 382 | 9.0 | 27.7 | 8,600 | 0 | 0 | 89 | 8 | 3 | 49.5 | 18 | 11 | 208 | — | 12 | 1.0 | — | — | — | 3+ | 45 |
| | After | 436 | 9.3 | 30.1 | 8,000 | 0 | 2 | 66 | 21 | 11 | 55.4 | 16 | 7 | 163 | 0.2 | 12 | 1.1 | — | — | — | 2+ | 30 |
| 23 | Before | 500 | 13.3 | 39.2 | 13,400 | 2 | 6 | 81 | 7 | 4 | 24.0 | 21 | 5 | 196 | 0.5 | 7 | 1.0 | 135 | 4.6 | 91 | 5+ | 28 |
| | After | 551 | 14.8 | 45.2 | 10,700 | 1 | 2 | 71 | 23 | 3 | — | 30 | 16 | 194 | 0.5 | 9 | 1.0 | 133 | 5.0 | 88 | 3+ | 53 |
| 24 | Before | 436 | 13.4 | 40.2 | 6,100 | 0 | 3 | 76 | 17 | 4 | 21.1 | 19 | 6 | 267 | 0.3 | 14 | 0.9 | — | — | — | 3+ | 46 |
| | After | 409 | 12.4 | 37.6 | 3,600 | 0 | 1 | 66 | 31 | 2 | 20.6 | 24 | 9 | 241 | 0.2 | 17 | 0.9 | — | — | — | — | 20 |
| 25 | Before | 440 | 13.3 | 40.1 | 5,000 | 1 | 1 | 54 | 40 | 4 | 26.3 | 18 | 12 | 104 | — | 10 | 0.6 | — | — | — | ± | 12 |
| | After | — | — | — | 4,800 | 0 | 1 | 56 | 40 | 3 | 27.1 | 21 | 22 | 97 | 0.6 | 9 | 0.7 | — | — | — | — | 10 |
| 26 | Before | 454 | 13.6 | 41.2 | 11,200 | 0 | 0 | 79 | 18 | 3 | 39.5 | 16 | 14 | 144 | 0.8 | 8 | 0.8 | — | — | — | — | — |
| | After | — | — | — | 7,800 | 0 | 0 | 63 | 35 | 2 | — | 12 | 8 | 132 | — | 10 | 0.9 | — | — | — | — | — |
| 27 | Before | 320 | 9.3 | 27.7 | 5,600 | 0 | 3 | 68 | 26 | 3 | 28.0 | 10 | 2 | 110 | 0.4 | 20 | 1.3 | 141 | 4.3 | 103 | 2+ | 118 |
| | After | 316 | 9.0 | 27.0 | 4,800 | 0 | 2 | 67 | 28 | 3 | 21.6 | 14 | 7 | 120 | — | 18 | 1.1 | — | — | — | — | 100 |

Fig. 8 Case 1 M.K. 53y ♀ Acute bronchitis

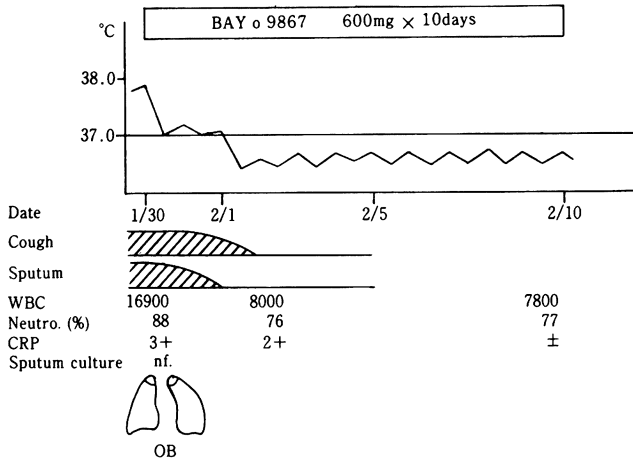


Fig. 9 Case 13 N.F. 21y ♀ Mycoplasma pneumonia

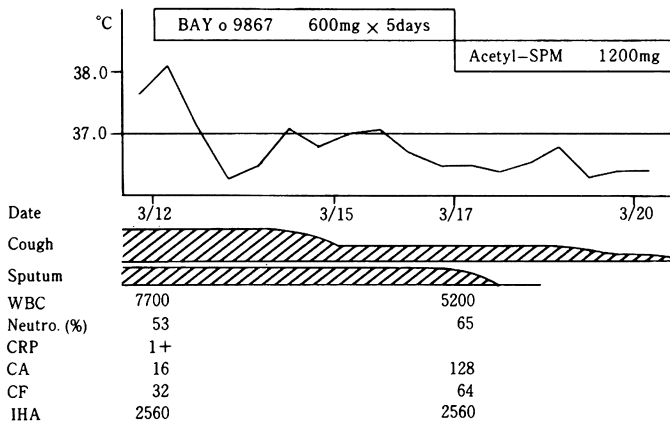
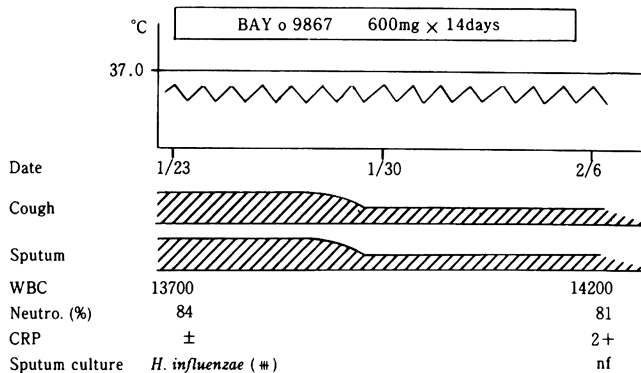


Fig. 10 Case 14 H.K. 54y ♀ Chronic bronchitis



と思われる。

全国集計²⁾では、グラム陽性菌検出例の有効率は75.7%であり、菌消失率は73.4%でみられており、グラム陰性菌検出例では有効率は69.5%で、菌消失率は66.1%となっており、*P. aeruginosa* 検出例の有効率は42.1%と低く、菌消失率も17.1%と低い。

試験管内の抗菌力のよい割には、有効率、菌消失率共悪いが、病態との関係が大いに関与していると思われる。

他剤無効例に対する有効率は、PC系で66.7%、セフェム系で62.5%、全体では56.0%であったが²⁾、我々の検討した症例では、7例で他剤無効のため本剤に変更されているが、3例で有効で、残り4例ではやや有効あるいは無効であった (Table 9)。

副作用は、内科系で1,017例中47例(4.6%)で出現し、20例で投与中止しており、全体では2,575例中77例、3.0%の出現率である²⁾。副作用の種類としては、消化器症状が主なもので、54例2.1%でみられており、過敏症状、神経症状は各々10例、11例で、0.4%ずつとなっている。我々の検討症例では、嘔気が2例、発疹が1例でみられており、嘔気の1例と発疹例では中止して速やかに回復した。

に回復した。

臨床検査値異常値発現は2,575例中94例、3.65%でみられている。頻度の多いものとしては、GOT、GPT上昇、好酸球増多が主なものであるが²⁾、我々の検討症例では、GOT・GPT・ γ -GTP上昇1例、Al-P上昇2例であったが、明らかに本剤のためであったとはいきされず、いずれも、関係あるかもしれない程度の因果関係であった。

以上より本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有しておる経口剤であり、これらの菌による感染症に対しては、臨床的にも十分効果が認められよう。

従って、原因菌のはっきりしない細菌感染呼吸器感染症にはマイコプラズマ肺炎も含めて用いる経口剤であろうし、他剤無効例に対しても十分用いる有用な薬剤となりうるであろう。しかし、*P. aeruginosa* の関与した慢性気道感染症に対しては、本剤のみでは不十分であろう。

本論文の要旨は、BAY o 9867 研究会 (東京) において、および第32回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムにおいて発表した。

Table 6 Efficacy rate on RTI classified in acute chronic disease

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|--------------------|-----------|------|------|------|----------------|
| Acute bronchitis | 2 | 2 | 1 | 2 | 4 / 7 (57.1%) |
| Acute pneumonia | | 3 | | 2 | 3 / 5 (60.0%) |
| sub total | 2 | 5 | 1 | 4 | 7 / 12 (58.3%) |
| Chronic bronchitis | | 6 | 3 | 3 | 6 / 12 (50.0%) |

Table 7 Efficacy rate on RTI classified in outpatient and inpatient

| Cases | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|------------|-----------|------|------|------|-----------------|
| Outpatient | 1 | 9 | 3 | 3 | 10 / 16 (62.5%) |
| Inpatient | 1 | 2 | 1 | 4 | 3 / 8 (37.5%) |

Table 8 Efficacy rate according to underlying disease

| Underlying disease | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|--------------------|-----------|------|------|------|----------------|
| + | 1 | 7 | 3 | 6 | 8 / 17 (47.1%) |
| - | 1 | 4 | 1 | 1 | 5 / 7 (71.4%) |

Table 9 Clinical efficacy in cases refractory to other antibiotics

| Drugs | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|---------|-----------|------|------|------|---------------|
| PCs | | 1 | 1 | | 1 / 2 (50.0%) |
| Cephems | | 2 | 1 | 1 | 2 / 4 (50.0%) |
| Others | | | | 1 | 0 / 1 (0.0%) |
| Total | | 3 | 2 | 2 | 3 / 7 (42.8%) |

文 献

- 1) BAY o 9867 概要
- 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) 日本化学療法学会, MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 4) BAUERNFEIND, A. & C. PETERMULLER : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin, Norfloxacin and Nalidixic acid. Eur. J. Clin. Microbiol. 2 : 111~115, 1983
- 5) FASS, R. J. : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin (BAY o 9867). Antimicrob. Agents Chemother. 24 : 568~574, 1983
- 6) KING, A. ; K. SHANNON & I. PHILLIPS : The *in vitro* Activity of Ciprofloxacin compared with that of Norfloxacin and Nalidixic acid. J. Antimicrob. Chemother. 13 : 325~331, 1984

CLINICAL STUDIES OF BAY o 9867 ON THE INFECTIONS
OF THE INTERNAL MEDICINE FIELD

AKIRA ITO, TAMOTSU KANEKO, SHOHEI NAGAOKA,
HISAKO SUZUKI and TAKAO OKUBO

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA

The Department of Central Laboratory, Yokohama City University School of Medicine

BAY o 9867 was investigated for its antibacterial activity and clinical effects and following results were obtained.

1. Bacteriological examinations: BAY o 9867 had more potent activity against strains of *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa* than NFLX, NA and ABPC. The MIC peaks of BAY o 9867 were 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$, 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ and 0.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2. Clinical effectiveness: 7 patients with acute bronchitis, 5 patients with pneumonia, 1 patient with secondary infection of lung cancer, 10 patients with chronic bronchitis, 1 patient with infected bronchiectasis, 2 patients with acute cystitis and chronic cystitis were evaluated for daily 300~600mg of BAY o 9867. The therapeutic responses were excellent in 4 cases, good in 12 cases, fair in 4 cases and poor in 7 cases. Thus, the efficacy rate of respiratory tract infection was 54.2%. The efficacy rate of urinary tract infection was 100%.

Side effect observed was nausea 2 cases and eruption 1 case. As the results of laboratory findings, elevation of Al-P in 2 cases and elevation of GOT, GPT and γ -GTP in 1 case were found.