

BAY o 9867 の臨床使用経験

深谷一太

横浜通信病院内科

BAY o 9867 を1日300~600 mg, 5~14日間, 13例に経口投与した。呼吸器感染症10例と尿路感染症1例の11例に臨床評価を行い、10例有効, 1例やや有効であった。起炎菌は4例に認められ、すべて除菌された。副作用としては、1例に食慾不振, 1例に発疹をみとめた。検査値異常としては、1例に好酸球増加, 1例に総コレステロール増加, 2例に中性脂肪増加をみた。

BAY o 9867 は、一般名を Ciprofloxacin といい、西ドイツのバイエル社で開発されたキノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤であり、グラム陰性・陽性菌に対して広くすぐれた抗菌力を有し、多くの菌種に対して Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX) より強いとされ、臨床効果が期待される薬剤である。私のところで施行した臨床使用経験を述べる。

I. 臨床使用経験

1. 概説

昭和59年1月より8月までの間に、13例に使用した。その症例一覧を Table 1 に示す。内訳は、慢性気管支炎の急性増悪ないしその疑い6例、気管支拡張症に感染を伴ったと考えられる1例、肺炎ないしその疑い4例、急性気管支炎1例と慢性膀胱炎1例である。1例を除いて薬剤は1回200 mg 宛1日3回食後に経口投与し、5~14日間使用した。

感染症状不明確の1例と、肺炎様陰影が認められたが、肺結核疑いと診断を変更した1例を除外した。評価した11例の臨床効果は有効10例、やや有効1例となった。

起炎菌と思われる細菌が分離できたのは、*H. influenzae* を分離した呼吸器感染症3例と、*E. coli* による尿路感染症1例の4例であったが、すべて除菌に成功した。

1例に食慾不振, 1例に発疹をみとめた。前者は手渡された分を全部服用して再来診したが、後者は入院患者でもあり本剤投与を中止した。

臨床検査所見の推移は Table 2 のようである。アンダーラインの数値は、投与後に出現したと思われる異常値を意味し、Case 1 の好酸球増加と中性脂肪増加, Case 5 の総コレステロール増加, Case 6 の中性脂肪増加が認められた。

当院の各検査値の正常範囲は、GOT 0~40, GPT 0~35, ALP 2.5~10.0, 総ビリルビン 0.3~1.0 mg/dl, LDH 50~450, γ -GTP 50以下, 総コレステロール 120~230 mg/dl, 中性脂肪 40~170 mg/dl, BUN 8~

20mg/dl, クレアチニン 0.6~1.4mg/dl である。

2. 各症例検討

Case 1 肝硬変を有する例であり、血小板低値, GOT・GPT・ γ -GTP 高値が当初より存在した。この例では投与後好酸球数が540/mm³と僅かに異常域へ増加し、中性脂肪が136から216mg/dlへと増加した。

Case 2 本剤がよく奏効し、副作用もみられなかった。しかし、その後も増悪を起している。

Case 3 アルコール性肝障害があり、 γ -GTP が投与前より高値であった。中性脂肪が本剤投与後445から164 mg/dlへと正常化している。

Case 4 軽症で順調な経過を示した。胆石手術の既往があり、投与前 γ -GTP が僅かに高値であったが正常化した。

Case 5 脳梗塞で入院加療中の患者で、誤嚥がときどきみられるために呼吸器感染を起したもののようであった。本例では表示していないが、投与前尿沈渣中の白血球が1視野1個程度だったものが、投与後1視野20~30個と増加していた。本例には留置カテーテルが置かれており、尿所見の異常が以前から出没していたため、本剤のためとは考えられなかった。投与後、総コレステロールが正常値を上廻っていた。

Case 6 PM 痰と咳のみで感染症状が乏しかった。投与開始翌日から食慾低下が起ったが、渡された6日分をすべて服用して再診の折りに訴えられた。同時に、アストミン, レスブレン, レアノールを投与しており、本剤によるものと決めることはできなかった。投与後の検査で中性脂肪が異常域に上昇していた。

Case 7 咳とX線上の肺異常陰影のみであり、感染症状に乏しかったが、肺炎として本剤を投与し、陰影が消退したので有効とした。白血球数が投与終了後2500と減少したが、最初から3200と少なく、取り上げることを避けた。

Case 8 入院患者で、本剤投与7日後に至り、発疹

Table 1 Clinical results with BAY o 9867

	Cases		Diagnosis (Underlying diseases or complications)	Organism isolated	Doses		Effects		Adverse effects	
					Daily	Duration days	Clinical	Bacterio- logical		
1	T. O.	47y	M	Acute exacerbation of chronic bronchitis (Liver cirrhosis)	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	12	Good	Eradicated	None
2	U. K.	69y	M	Ditto	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	14	Good	Eradicated	None
3	H. T.	46y	M	Ditto (Alcoholic liver disease)	Normal flora	200 × 3	5	Good	Unknown	None
4	K. T.	51y	M	Ditto	Normal flora	200 × 3	6	Good	Unknown	None
5	M. Y.	76y	F	Ditto (Brain thrombosis)	Normal flora	200 × 3	10	Good	Unknown	None
6	F. K.	68y	F	Bronchiectasis with infection	Normal flora	200 × 3	6	Good	Unknown	Anorexia
7	T. M.	57y	F	Pneumonia	Normal flora	200 × 3	12	Good	Unknown	None
8	S. S.	72y	M	Pneumonia (Hypertension, Hyperlipemia)	<i>H. influenzae</i>	200 × 3	7	Good	Eradicated	Eruption
9	T. M.	75y	M	Pneumonia (Chronic bronchitis)	Normal flora	200 × 3	8	Fair	Unknown	None
10	K. H.	16y	M	Acute bronchitis	Not tested	200 × 3	7	Good		None
11	I. S.	79y	F	Chronic cystitis (Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i> > 10 ⁷ /ml	100 × 3	8	Good	Eradicated	None
12	T. S.	82y	M	Acute exacerbation of chronic bronchitis?	Normal flora	200 × 3	14	Dropped out	Unknown	None
13	K. N.	31y	M	Pneumonia?	Not tested	200 × 3	8	Dropped out		None

Table 2 Laboratory findings

(Before) Underline means change to abnormal value. NT : not tested
(After)

Cases	ESR (mm/1hr)	CRP	WBC	E (%)	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	PI ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT	GPT	ALP	Total Bilirubin (mg/dl)	LDH	γ -GTP	Total Cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Urinary protein
1	4	—	7400	4	554	10.8	133	156	6.8	0.9	355	91	140	136	12.0	0.9	—
	3	—	5400	<u>10</u>	514	11.2	134	151	6.1	1.0	388	98	169	<u>216</u>	12.0	1.1	—
2	65	3+	7800	0	396	23.6	12	7	4.8	0.7	325	27	165	NT	9.0	0.9	—
	24	—	4400	2	375	22.2	12	7	2.2	0.7	NT	21	NT	NT	8.2	0.8	—
3	19	+	8600	2	535	17.8	20	14	8.6	NT	251	80	180	445	14.2	0.8	—
	6	—	6700	0	521	30.2	15	12	7.5	0.6	242	62	152	164	14.9	0.8	—
4	90	3+	4700	3	416	27.4	15	15	7.6	0.3	360	53	161	54	9.1	1.1	—
	21	—	3900	3	418	34.4	13	12	6.4	0.4	322	31	149	39	15.8	1.1	—
5	66	3+	7900	5	460	21.2	24	25	11.6	0.2	338	56	204	156	18.6	0.9	+
	38	—	4500	5	469	35.6	18	8	7.7	0.3	324	26	255	151	17.6	0.7	+
6	4	—	4700	0	475	34.2	15	10	7.4	NT	360	8	225	81	8.9	0.7	—
	4	—	3900	1	451	24.0	18	9	6.4	0.6	353	8	188	<u>209</u>	6.6	0.7	—
7	10	—	3200	3	396	24.6	9	5	6.0	0.3	NT	NT	NT	NT	12.1	0.7	—
	9	—	<u>2500</u>	6	369	14.2	16	11	6.1	0.5	NT	NT	NT	NT	8.6	0.6	—
8	64	6+	10600	0	507	34.0	22	17	4.6	0.7	382	65	255	211	12.4	1.2	Trace
	61	2+	7800	1	497	41.0	39	30	4.1	0.6	396	72	NT	NT	21.3	1.1	Trace
9	78	—	7400	2	395	32.4	13	6	5.6	0.4	378	9	223	59	14.9	1.0	—
	94	—	<u>9100</u>	2	414	28.0	10	6	6.2	0.3	303	8	196	69	15.4	0.9	—
10	4	+	5600	1	473	29.4	11	7	8.9	0.4	NT	7	125	NT	NT	NT	#
	3	—	4100	2	468	29.0	12	9	8.0	0.4	NT	8	129	NT	NT	NT	+
11	86	NT	7300	0	398	40.8	26	13	6.6	NT	291	26	270	348	19.2	1.1	+
	100	NT	5800	3	420	31.8	28	13	5.1	0.5	263	17	255	342	21.9	1.1	—
12	9	—	4600	0	424	25.4	18	6	6.6	0.5	389	8	NT	NT	19.0	1.6	—
	10	—	4700	2	414	28.4	21	7	5.6	0.5	427	8	NT	NT	24.0	1.6	—
13	7	+	5800	0	509	17.8	13	20	7.6	0.3	346	43	200	197	12.9	1.1	—
	9	—	7600	1	532	31.0	19	24	7.1	0.6	376	34	184	197	9.8	1.1	Trace

をみとめたので、既に有効と判定しうるまでに軽快していたこともあり中止した。無処置で数日後には消失した。本例では他に7種もの併用薬が与えられていたが、これらは本剤投与前から服用されていたものであり、一応本剤を疑わしいと考えた。

Case 9 本例では8日間投与後の肺陰影の消退があまり良好でない上、白血球数が7400から9100へ、血沈1時間値が78から94 mmへと悪化したので、やや有効とした。本剤に代えてBAPC 1日1gをその後15日間続けているうち、徐々に陰影は縮小に赴いた。

当初から白血球数正常、CRP (-)で、当初肺野に陰影は存在したが、典型的な肺炎の臨床像を呈せず、検査所見異常に乏しく、割り切れないものの残った例である。

Case 10 急性気管支炎で、白血球数5600、血沈1時間4 mm、CRP (+)というデータからウイルス性のものではあった可能性が大きいと考えられる。

Case 11 *E. coli* $10^7/\text{mm}^3$ 以上を中間尿培養でみとめた慢性膀胱炎で、糖尿病を有している。入院当初から総コレステロール・中性脂肪が高値であった。

Case 12 PM痰と息切れが主体であったが、検査所見上、感染症状は不明確であり、効果判定から除外することとした。本剤14日服用後も、これらはほとんど変動をみせず、判定を行うとすれば無効に入れられるであろう。

Case 13 肺炎様陰影が両下肺野にあり、37.8°Cの発熱・咳があったので、肺炎として本剤を8日間投与した。下熱をみとめたがX線像が不変であったので、肺結核を考え、INH・RFP・EBの3者投与に変更した。その後大病院に紹介したところ、気管支鏡・気管支造影をうけて結核は否定され、3者併用療法も中止され、勤務を許可された。陰影は次第に消失して行ったということであり、最終診断は不明である。

II. 考 察

本剤の治験例調査表では、一般に抗菌剤の治験のさいには施行されることの少ないLDH、総コレステロール、中性脂肪などが検査項目に記載されていたので、何例かに実施したが、13例中、総コレステロールの異常域への上昇が1例と中性脂肪の同様の上昇が2例、逆に異常値の正常化が1例観察された。このような血清脂質の変動

が、抗菌剤投与と如何なる関連を有するのか、原疾患である感染症との関連はどのようなのか、とくに情報もないようであり、臨床的意義は不明である。

キノリンカルボン酸系の新薬剤の同量投与時の血中濃度をピーク値で比較すると、BAY o 9867はNFLXより高く、ENXと同等であるが、OFLXに及ばないという成績である²⁻⁴⁾。尿中排泄率も血中濃度と関連して、同様の順位となっており、抗菌力において、いくぶんOFLXを上廻っている本剤が、やや低い血中・尿中濃度にとどまるという点で、その臨床効果がどの程度相殺されるか、OFLXとの間に優劣を生ずるかという点に関心が集まると考えられる。

各薬剤のopen trialの比較では、あまり目立った差はないようである¹⁻⁴⁾。これらの薬剤同士を直接比較する試験は、現況では望めないので、各薬剤が、同じ疾患において、同一薬剤を対照薬として行う比較試験の成績を対比して間接的に比較することにより、だいたいの臨床的価値の順位付けができよう。

私の小経験でも、新しい本系統薬剤は、不活化酵素の作用をうけず、交差耐性を免がれるため、広い抗菌スペクトルと相俟って、種々の細菌感染症に対して、安心して第一選択とすることができるとの印象であった。そのさい、投与量を所定の通りに行い、増量を安易にしないことが先ず守られるべきであろう。

本剤もまた、先行3剤に伍してその存在価値を得るに至るであろう。不活化酵素阻止剤との合剤ないし相互エステル体とされた広域ペニシリン経口剤、さらに第2・第3世代セフェムの経口剤と、その臨床的評価を競うこととなろう。

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。BAY o 9867 (Ciprofloxacin)、岡山、1984
- 2) 第28回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。AM-715、東京、1980
- 3) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム。DL-8280、名古屋、1982
- 4) 第31回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。AT-2266、大阪、1983

CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine,
Yokohama Teishin Hospital

A new antibacterial chemotherapeutic agent, BAY o 9867, was administered to 13 patients orally in dose of 200mg three times a day for 5 to 14 days. Eleven of 13 patients, namely 10 with respiratory tract infection and one with urinary tract infection were evaluated clinically.

As a result, ten responded good and one was fair. Causative organisms were detected in 4 cases, being eradicated from all.

Adverse effects appeared in 2 cases, one anorexia and one eruption. Abnormal laboratory findings showed one eosinophilia, one total-cholesterol elevation and two cases of triglyceride elevation.