

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関する臨床的検討

松本文夫・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校附属病院中央検査部

平林哲郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

BAY o 9867 の抗菌力ならびに臨床効果について検討したところ以下のごとき結果を得た。

1. 抗菌力：BAY o 9867 の *S. aureus* に対する抗菌力は強く $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で全ての菌株がその発育を阻止され、90% が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などは $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で、また、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* などでは $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で菌株の90% がその発育を阻止された。

2. 臨床成績：呼吸器感染症14例に使用し、そのうち、12例に有効の結果を得た。副作用症状ならびに臨床検査値の異常は一例もみとめられなかった。

以上の成績から、BAY o 9867 は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると思われた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された新しいピリドンカルボン酸系誘導体である。

本剤はグラム陽性菌ならびに緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して抗菌力を有する広域経口剤であって、第三代セフェム剤に匹敵する抗菌力を有し、殺菌的に作用するものとされている^{1,2)}。

今回、われわれは本剤について呼吸器感染症に対する臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 抗菌力

当院において昭和58年7月から同年12月までの6ヶ月間に臨床材料から分離同定された *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* それぞれ50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測定した。

本剤の希釈系列は $100 \mu\text{g/ml}$ から $0.1 \mu\text{g/ml}$ までの2倍希釈系列で、培地には pH7.4 の感受性用ディスク培地を使用した。接種菌量は一夜培養菌液の100希釈液であり、その一白金耳 (内径 1 mm) を平板上に塗抹接種した。37°C, 24時間培養後、完全に発育を阻止した最低の濃度をもって、MIC とした。

同時に Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA),

Norfloraxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Gentamicin (GM), Cefsulodin (CFS) の MIC も測定して、本剤のそれと比較した。

2. 臨床効果

検討対象症例は昭和58年9月から59年3月までの7ヶ月間に、当院内科外来を受診した呼吸器感染症のうちの急性扁桃炎4例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎4例、気管支喘息の感染増悪1例、細菌性肺炎4例の計14例である。

性別は男子、女子とも7例であり、年齢は16~73才に分布した。

使用量は1回100~300 mg, 1日3回とし、使用期間は4~14日で、平均は8日であった。

臨床効果判定は本剤使用3日以内に自他覚症状の改善、消失をみとめたものを著効、4~7日で改善あるいは消失したものを有効とした。また、自他覚症状の改善、消失をみとめなかったか、あるいは不変のものを無効とした。

臨床材料から分離され、菌量から原因菌と判断された菌株について、日本化学療法学会標準法に準じて、本剤の MIC を測定した。

副作用については臨床症状をチェックするとともに、血液一般検査 (RBC, WBC, Hb, Ht, Pl) と血液生化学検査 (S-GOT, S-GPT, AI-P, BUN, S-Cr) を本剤使用前後に実施し、本剤使用による異常値の出現の有

無を検討した。

Ⅱ. 成績

1. 抗菌力

S. aureus 50株に対する BAY o 9867 の MIC は 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.2 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、50株中45株90%が0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その発育を阻止された (Fig. 1)。この成績は OFLX より1段階程度、NFLX より3段階すぐれていた。

E. coli に対する本剤の MIC は $\leq 0.1\sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で50株中全株がその発育を阻止された。OFLX の MIC 分布は $\leq 0.1\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、50株中45株90%が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下でその発育を阻止された。また NFLX のそれは $\leq 0.1\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、50株中46株92%が0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。PPA, NA 両剤の MIC

の peak は1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあった (Fig. 2)。

K. pneumoniae に対する本剤の抗菌力は Fig. 3 のとおりであって、NFLX, OFLX とほぼ同程度の MIC 分布であった。

P. mirabilis に対する本剤の抗菌力を Fig. 4 に示した。MIC 分布は $\leq 0.1\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、NFLX, OFLX 両剤と同等であったが、本剤の peak 値は $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ にあった。

S. marcescens に対する BAY o 9867 の MIC は $\leq 0.1\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり、0.78 $\mu\text{g/ml}$ で50株中47株94%が発育を阻止された。この成績は NFLX, OFLX より2段階、PPA, NA より4~5段階程度優れていた (Fig. 5)。

P. aeruginosa に対する本剤の MIC は50株中45株90%が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下でその発育を阻止され、優れた成績

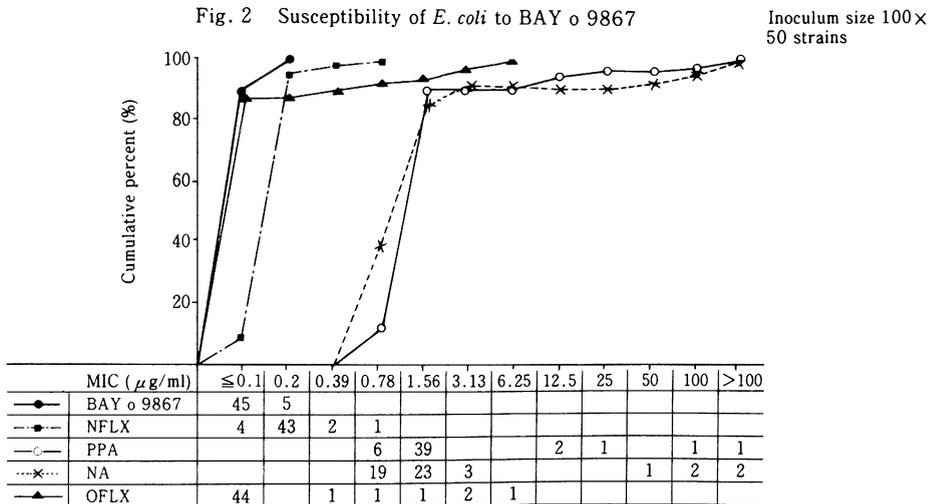
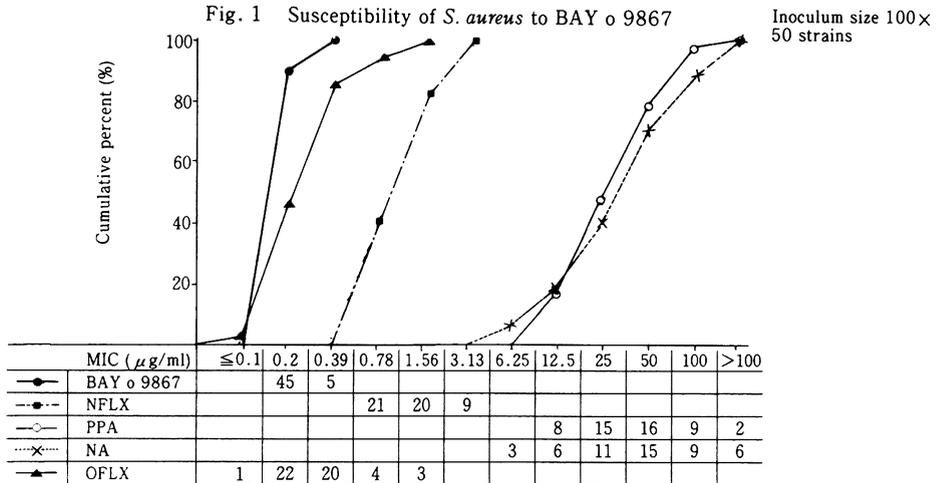


Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae* to BAY o 9867

Inoculum size 100 × 50 strains

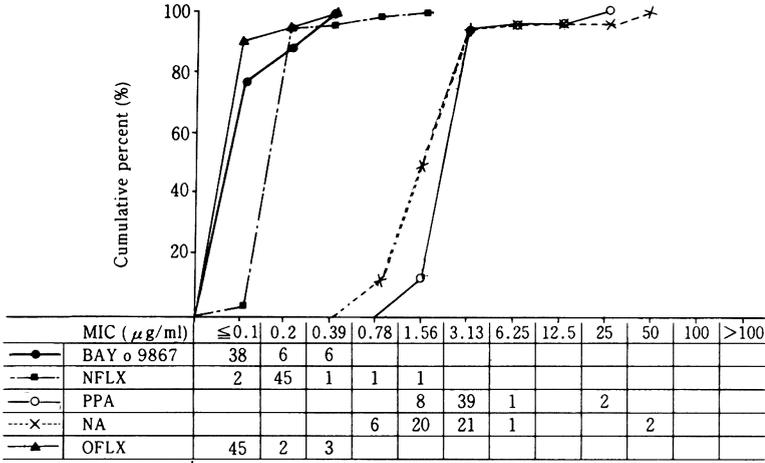


Fig. 4 Susceptibility of *P. mirabilis* to BAY o 9867

Inoculum size 100 × 50 strains

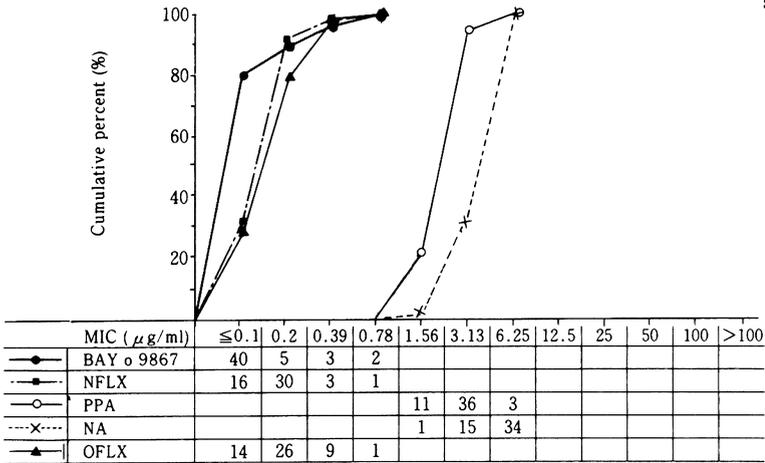


Fig. 5 Susceptibility of *S. marcescens* to BAY o 9867

Inoculum size 100 × 50 strains

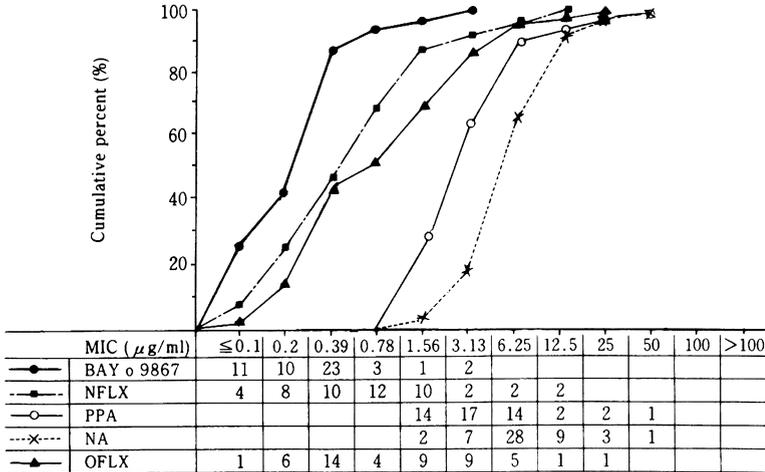


Fig. 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BAY o 9867

Inoculum size 100×
50 strains

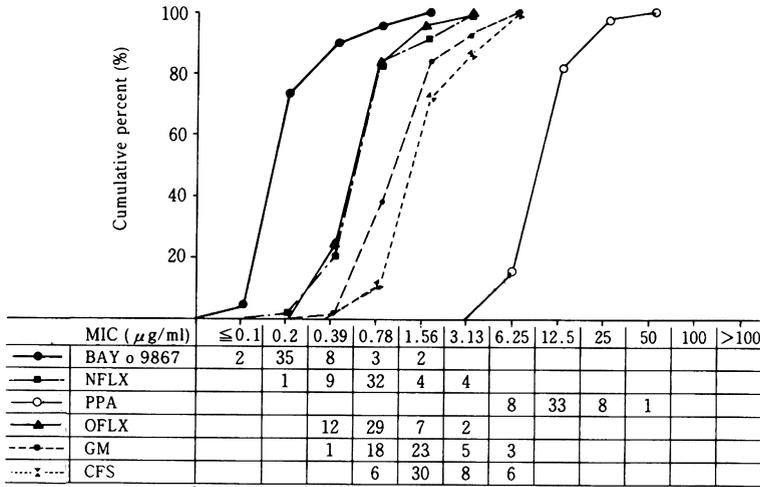


Table 1 MIC₉₀ of BAY o 9867 in clinical isolates

	BAY o 9867	NFLX	OFLX
<i>S. aureus</i>	0.2	3.13	0.78
<i>E. coli</i>	0.1	0.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	0.2	0.2	0.1
<i>P. mirabilis</i>	0.2	0.2	0.39
<i>S. marcescens</i>	0.78	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	0.39	1.56	1.56

(μg/ml)

Table 2 Clinical response to BAY o 9867

Infection diagnosis	No. of cases	Response			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute tonsillitis	4	0	4	0	0
Acute bronchitis	1	0	1	0	0
Chronic bronchitis	4	0	3	0	1
Bronchial asthma with infection	1	0	1	0	0
Bacterial pneumonia	4	0	3	0	1
Total	14	0	12	0	2

であった。NFLX と OFLX はほぼ同等の MIC 分布であり、peak は 0.78 μg/ml にあった。GM, CFS 両剤の peak は 1.56 μg/ml にあり、6.25 μg/ml で全株がその発育を阻止された (Fig. 6)。

なお、これら 6 菌種の臨床分離菌株の MIC₉₀ 値は Table 1 のごとくである。本剤の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* における MIC₉₀ 値はそれぞれ 0.2, 0.1, 0.2, 0.2, 0.78, 0.39 μg/ml であって、他の薬剤に比べて小さい値を示し、ほぼ一定範囲に分布していた。

2. 臨床効果

BAY o 9867 の呼吸器感染症 14 例に対する臨床効果を Table 2 に一括表示した。4 例の急性扁桃炎、1 例の急性気管支炎および気管支喘息の感染増悪は全例有効であったが、4 例の細菌性肺炎は 3 例に、4 例の慢性気管支炎は 3 例に有効の結果をえた。全症例では 14 例中 12 例が有効であった。

一方無効の 2 例のうち慢性気管支炎の 1 例は反復感染例で、肺気腫症状を呈しており、他の細菌性肺炎の 1 例は基礎疾患はなく、1 日 300 mg で無効であったが、1 日 600 mg に増量使用したところ有効の結果をえた。

Table 3 Clinical results with BAY o 9867

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms (MIC : µg/ml)	Administration		Results		Side effects
						Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacterial	Clinical	
1	T. S.	35	F	Acute tonsillitis		600	4		Good	None
2	T. N.	30	M	Acute tonsillitis		600	4		Good	None
3	Y. F.	34	M	Acute tonsillitis		600	6		Good	None
4	S. Y.	31	F	Acute tonsillitis		900	4		Good	None
5	K. Y.	16	M	Acute bronchitis		600	7		Good	None
6	K. F.	61	F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.1)	600	4	Persisted	Poor	None
7	K. N.	65	M	Chronic bronchitis		600	14		Good	None
8	T. I.	50	F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.39)	600	14	Eradicated	Good	None
9	M. N.	57	F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.0125)	300	7	Eradicated	Good	None
10	M. Y.	73	M	Bronchial asthma with unknown infection		300	7		Good	None
11	M. N.	57	F	Bacterial pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> (0.39)	600	7	Eradicated	Good	None
12	S. O.	40	M	Bacterial pneumonia	<i>H. influenzae</i> (0.39)	600	10	Eradicated	Good	None
13	T. K.	45	M	Bacterial pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	600	10	Eradicated	Good	None
14	K. S.	40	F	Bacterial pneumonia		300 600	3 7		Poor Good	None None

Table 4 Laboratory finding before and after BAY o 9867 administration

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	γ -GTP (U)	Al-P (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	428	12.9	38.9	9800	0	16.8	10	11	/	5.4	/	12.0	0.7
	After	434	13.1	39.4	7100	3	19.4	11	10	/	6.1	/	11.9	0.7
2	Before	491	14.9	46.4	14500	0	24.1	21	19	/	7.2	/	19.0	1.0
	After	494	15.6	47.7	7200	1	25.4	19	18	/	6.9	/	17.6	1.0
3	Before	464	13.9	40.4	11200	0	29.4	19	14	/	6.1	/	18.4	0.9
	After	454	14.1	41.1	8800	0	28.4	17	15	/	6.4	/	17.4	0.7
4	Before	505	14.0	43.4	19400	2	28.1	20	18	/	6.6	/	16.0	0.7
	After	496	14.2	43.8	8900	1	/	18	17	/	6.4	/	17.1	0.7
5	Before	606	18.0	54.0	9700	2	22.4	19	18	/	7.2	/	19.4	0.9
	After	540	16.4	49.0	7600	1	24.5	17	15	/	6.9	/	18.4	0.8
6	Before	401	12.4	37.9	10200	0	18.1	27	14	/	6.9	/	15.9	0.9
	After	411	13.4	40.1	9700	6	21.1	26	20	/	7.1	/	16.6	0.8
7	Before	461	14.8	44.6	9600	1	24.6	41	30	19	5.8	280	15.4	0.9
	After	460	14.5	44.5	6900	2	29.4	37	34	21	6.9	290	16.6	0.9
8	Before	429	12.8	39.6	8900	3	29.6	24	23	/	9.4	/	19.4	0.9
	After	431	13.7	41.5	6200	2	31.4	19	18	/	7.9	/	17.4	0.8
9	Before	496	13.8	43.0	9900	1	23.7	30	24	/	7.6	/	18.0	0.8
	After	492	14.4	44.2	4600	2	24.1	24	18	/	7.4	/	17.0	0.8
10	Before	447	16.0	46.6	8400	4	14.9	24	19	/	6.9	/	19.4	1.0
	After	456	16.1	46.3	6100	3	19.6	25	15	/	6.9	/	16.6	0.8
11	Before	484	13.5	44.0	8600	1	21.3	24	16	/	7.4	/	19.0	0.9
	After	496	13.8	43.0	4600	2	23.7	21	19	/	8.1	/	18.0	0.9
12	Before	504	16.6	49.7	12200	0	34.7	25	29	/	6.9	/	16.0	1.0
	After	499	16.4	47.8	6400	4	29.4	18	18	/	6.7	/	16.0	0.8
13	Before	455	14.8	44.6	9700	0	/	29	24	/	7.6	/	16.0	0.8
	After	461	15.1	43.1	7400	3	/	18	19	/	7.4	/	15.1	0.9
14	Before	421	11.5	34.4	9600	0	24.3	15	10	/	4.2	/	19.0	1.0
	After	440	13.1	36.6	6100	0	/	14	11	/	6.0	/	16.0	0.9

細菌学的効果は Table 3 のごとくで、*S. pneumoniae* では 2 株全てが、*H. influenzae* では 4 株中 3 株が除菌され、6 株中 5 株において除菌された。また、これら原因菌の本剤に対する感受性 (MIC) は 0.0125~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。副作用については自覚症状は全例にみとめられなかった。本剤使用による臨床検査値の異常はなく、本剤による副作用は一例もみとめられなかった。臨床検査成績を Table 4 に示した。

Ⅲ. 考 察

BAY o 9867 の特徴はグラム陽・陰性菌に対するすぐれた抗菌力と殺菌作用ならびに比較的良好な組織内移行性である³⁾。

今回のわれわれの検討では、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* など 6 菌種の臨床分離菌株に対する本剤の MIC 値は他の新ピリドンカルボン酸系抗菌剤すなわち、NFLX, OFLX と比較して低値であり、そのすぐれた抗菌力を証明しえた。また本剤のこれら分離菌に対する MIC₉₀ 値は、0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であって、本剤はグラム陽・陰性菌に対してほぼ同程度の抗菌力を示し、バランスのとれた広域剤であることもわかった。

この成績からわれわれは本剤を呼吸器感染症に限定して、その有用性を検討したところ、14 例中 12 例に有効の結果がえられた。この理由についてはいくつかの事項があげられるが、対象症例が軽症例であったこと、また、原因菌の MIC が 0.0125~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、かつこの値は 100~200 mg 1 回経口使用によってえられる血中

濃度より小さく、本剤の肺組織内移行が良好であることなどが主な要因と考えられる。無効例については 2 例のうち 1 例は反復感染の慢性気管支炎であり、しかも、肺気腫症状を呈していたことなど宿主の条件がその原因と考えられる。また、今回の検討では本剤のグラム陽性菌に対するすぐれた抗菌力を考慮して当初 1 回 100 mg 1 日 3 回を使用量と定めて開始したが、これらの症例の多くは自他覚症状の改善ないし消失までに、約 1 週間を必要としたことから、本剤 1 回 200 mg が妥当と思われた。

副作用についてはわれわれの検討成績では重大なものはなく、新薬シンポジウムの集計成績でも副作用の発現率は少ないので³⁾、臨床効果から勘案して呼吸器感染症に対する本剤の使用量は 1 回 200 mg が妥当と考えられた。

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) CHIN, N.-X. & H. C. NEU: Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 319~326, 1984
- 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 EVALUATION OF BAY o 9867
IN THE FIELD OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

FUMIO MATSUMOTO and IWAO SAKURAI

Department of Infectious Disease,
Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

The study on antibacterial activity and clinical evaluation of BAY o 9867 were performed, and following results were obtained.

1. Antibacterial activity : BAY o 9867 showed an excellent antibacterial activity against clinical isolates. In the case of *S. aureus*, BAY o 9867 completely inhibited the growth at the concentration of 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and MIC_{90} for *S. aureus* was 0.2 $\mu\text{g/ml}$. The MIC_{90} values against Gram negative rods such as *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and *P. aeruginosa* and *S. marcescens* were 0.39 $\mu\text{g/ml}$.

2. Clinical efficacy rate in 14 patients with respiratory tract infection was 85.7 %.

There was no adverse reactions nor abnormality in laboratory tests observed in relation to BAY o 9867 administration.

It was concluded that BAY o 9867 was a useful oral antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.