

BAY o 9867(Ciprofloxacin) に関する基礎的・臨床的研究

岡本緩子・前原敬悟・飯田 夕・米津精文
 間瀬勘史・吉岡 宗・岸本裕司・北島弘之
 宮崎重人・神島照子・安永幸二郎
 関西医科大学第1内科

大久保 滉・上田良弘
 関西医科大学付属洛西ニュータウン病院

西ドイツ・バイエル社で新しく開発されたピリドン・カルボン酸系の合成抗菌剤である BAY o 9867 につき基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力については臨床分離菌の *S. aureus* ならびに諸種グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC を Ofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin, Cephalexin, Cefaclor および Ampicillin のそれと比較検討したところ、*S. aureus* には Ofloxacin とほぼ同等であったが、グラム陰性桿菌には検査した範囲ではいずれの比較薬剤より著明に優れた抗菌力を示した。

29例の諸種感染症に本剤を1日200~800mg投与して21例に有効以上の効果を認めた(有効率72.4%)。副作用としては、33例(効果判定不能4例を含む)中、4例にふらつきや消化器症状が認められ、投与前後の臨床検査を施行できた21例中、2例に僅かな GOT, GPT の上昇が見られたが重大なものはみられなかった。

近年、諸種のピリドン・カルボン酸系の合成抗菌剤の開発がすすみつつある^{1,2)}。

今回、バイエル社で開発された BAY o 9867 (Ciprofloxacin) はグラム陽性菌および陰性菌に対し優れた効果をもつもの^{3,4)}として注目されている。その構造式を Fig. 1 に示す。われわれは本剤について抗菌力を測定し、一方、臨床症例33例に投与し、その効果ならびに副作用につき検討した。

I. 基礎的研究

1. 抗菌力

1) 材料と方法

諸種の病巣より分離した菌株ならびに標準株について、BAY o 9867 (以下 BAY) の MIC を日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法で測定した。すなわち over night 培養液を100倍希釈した菌量 10^6 cfu/ml 液を複製して BAY の MIC を測定し、Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Norfloxacin (NFLX), Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), および Ampicillin (ABPC) のそれと比較検討した。

2) 成績

(1) 標準菌株に対する MIC

S. aureus 209 P JC-1 では $0.1 \mu\text{g/ml}$, Terajima 株には $0.2 \mu\text{g/ml}$, *M. luteus* ATCC 9341 には $1.6 \mu\text{g/ml}$, *B.*

subtilis ATCC 6633 には $0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。*E. coli* 標準株には $0.0015 \mu\text{g/ml}$, *Enterobacter* には $0.012 \mu\text{g/ml}$ 以下, *Proteus* 属にも $0.012 \mu\text{g/ml}$ 以下, *P. aeruginosa* の標準株に $0.05\sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ と非常に良い感受性を示した (Table 1)。

(2) *S. aureus*

S. aureus 54株に対する BAY の MIC は $\leq 0.05\sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ にあり、うち42株が $0.2\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ にあった。これを他剤と比較して見ると本剤の抗菌力は OFLX とほぼ同等、ついで ENX \approx NFLX > CEX \approx CCL > ABPC の順であった (Fig. 2)。

これらを相関図で示したのが Fig. 3 で、CCL, CEX, ABPC に耐性の株にも BAY はよい抗菌力を示している。

(3) *Klebsiella*

K. pneumoniae 33株に対する BAY の MIC は2株以外のすべてが $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、検討薬剤中もっとも

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

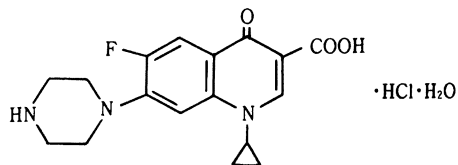


Table 1 MIC of BAY o 9867 against standard strains

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
	BAY o 9867
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.1
<i>S. aureus</i> Terajima	0.2
<i>S. aureus</i> MS 353	0.4
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.6
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.0015
<i>E. coli</i> K-12 C-600	0.0015
<i>E. coli</i> 603	0.0015
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.003
<i>K. pneumoniae</i> 6425	0.4
<i>S. enteritidis</i> G14	< 0.012
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	< 0.012
<i>E. cloacae</i> 963	< 0.012
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.012
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.006
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.0015
<i>P.morganii</i> IFO-3848	0.0015
<i>P. rettgeri</i> IFO-3850	0.006
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.012
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	0.1
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.05
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	0.05

優れた MIC を示した。NFLX, ENX および OFLX の三者はいずれもほぼ同等な MIC を示し (ほとんどの株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下), CCL は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以上, CEX は $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以上, ABPC は 1 株以外のすべてが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌感受性であった (Fig. 4)。Fig. 5 にその相関図を示したが, BAY に対する感受性は OFLX, NFLX, ENX のそれと相関する傾向がみられたが, 他の薬剤との間には相関関係は認められなかった。

(4) *E. coli*

E. coli 51 株に対する BAY の MIC は Fig. 6 のように对照薬剤より著明に低く, 3 株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ であるが, 他はすべて $0.006 \mu\text{g/ml}$ 以下にあった。NFLX, OFLX, ENX の三者はほぼ同程度 ($0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$) で, ついで CCL と CEX がよく似た MIC ($0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$), ABPC は $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の株と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株とに別れていた (Fig. 6)。感受性の相関図を Fig. 7 に示したが, BAY に対する感受性は他のピリドン・カルボン酸系のそれとかなり相関している。

(5) *Proteus* 属

P. mirabilis 54 株に対する BAY の MIC はすべての株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, うち 42 株が $0.0125 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$ に集中している。いずれの比較薬剤よりも優れ, 特に CCL, CEX および ABPC の耐性株にひくい MIC を示した (Fig. 8, 9)。

P.morganii 15 株では $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布する 5 株があるが, 残りの 10 株は $0.006 \mu\text{g/ml}$ 以下で (Fig. 10), やはり CCL, CEX および ABPC 耐性株にも小さい MIC を示している (Fig. 11)。

また, *P. rettgeri* 13 株に対する MIC は 0.006 以下 $\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に幅広く分布している (Fig. 12) が, *P. vulgaris* 16 株ではすべてが $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下に (Fig. 14) ある。いずれの場合も他剤のすべてよりすぐれている。また, CCL, CEX および ABPC 耐性株にも良好な MIC を示している (Fig. 13, 15)。

(6) *S. marcescens*

BAY は *S. marcescens* の 27 株のすべてを $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下 (大多数が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下) で阻止した (Fig. 16)。他剤耐性株も $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止された (Fig. 17)。

(7) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 53 株の MIC もすべてが $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, しかも 9 株以外は $0.1 \mu\text{g/ml}$ という良い MIC (Fig. 18) であった。

なお, 他のピリドン・カルボン酸系についてみると, OFLX が NFLX, ENX よりやや MIC が劣るが, ほぼ同等の MIC を示し, かつ BAY の MIC と相関関係にある (Fig. 19)。

II. 臨床的研究

1. 対象および投与方法

17 歳より 80 歳までの男性 13 例, 女性 20 例の計 33 症例に本剤を投与した。

そのうち経過観察後, 診断名の判然としなかった 2 例および副作用のため投与を中止した 2 例を効果判定より除外した。したがって効果判定症例は計 29 例で, 対象感染症の内訳は急性気管支炎 11 例, 慢性気管支炎の急性増悪 7 例, 感染性ブラ 1 例, 肺炎 1 例 (呼吸器感染症計 20 例), 尿道炎 1 例, 急性腎盂腎炎 2 例 (尿路感染症計 3 例), 急性腸炎 6 例の計 29 例である (Table 2)。

投与方法は, 全例について BAY を 1 回 $100 \sim 400 \text{mg}$, 1 日 1 \sim 3 回食後に経口投与した。投与期間は 1 日から最高 14 日間であった。

臨床効果判定は, 臨床症状と臨床検査値とが速やかに改善したものを「著効」, 明らかに症状の改善を認めたものを「有効」, 臨床検査値は改善したが臨床症状の改善の不明瞭なものを「やや有効」, 臨床症状・臨床検査

Fig. 2 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*S. aureus* 54 strains)

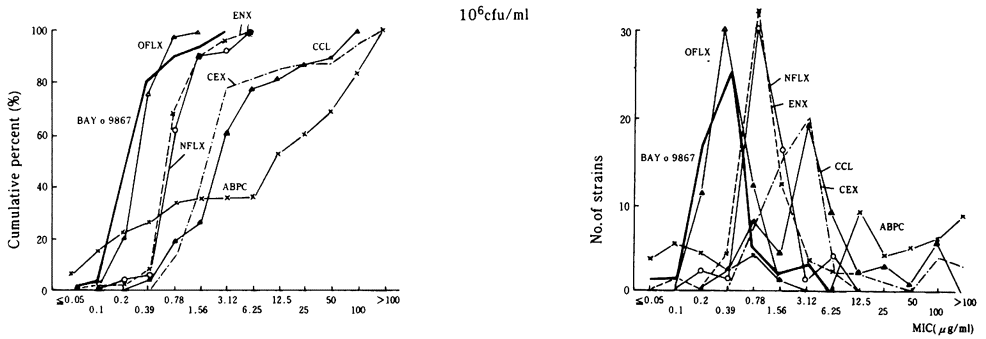


Fig. 3 Correlogram of MIC
(*S. aureus* 54 strains)

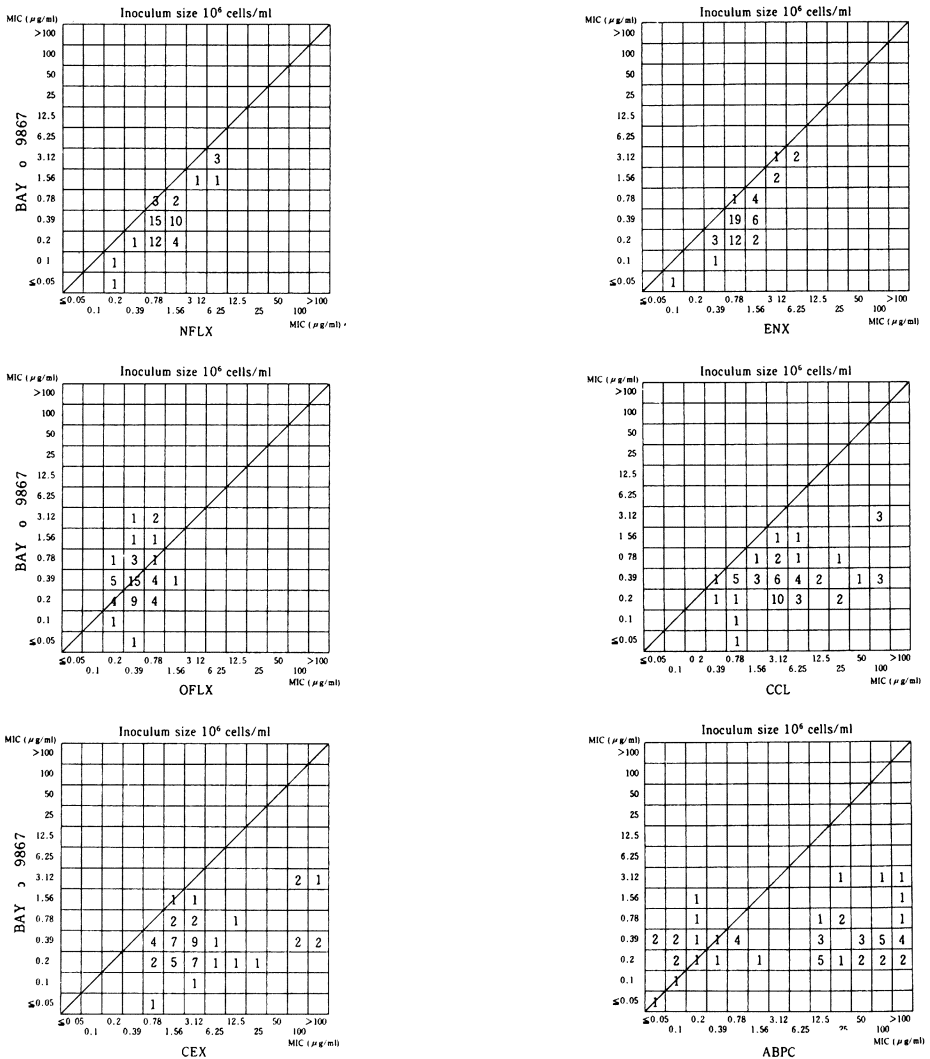


Fig. 4 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*K. pneumoniae* 33 strains)

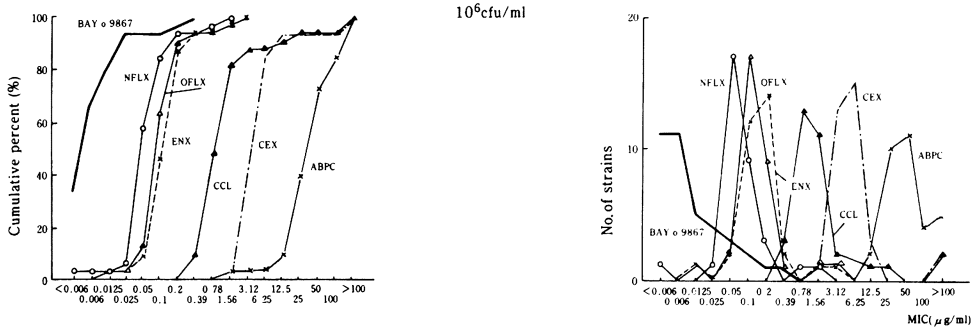


Fig. 5 Correlogram of MIC
(*K. pneumoniae* 33 strains)

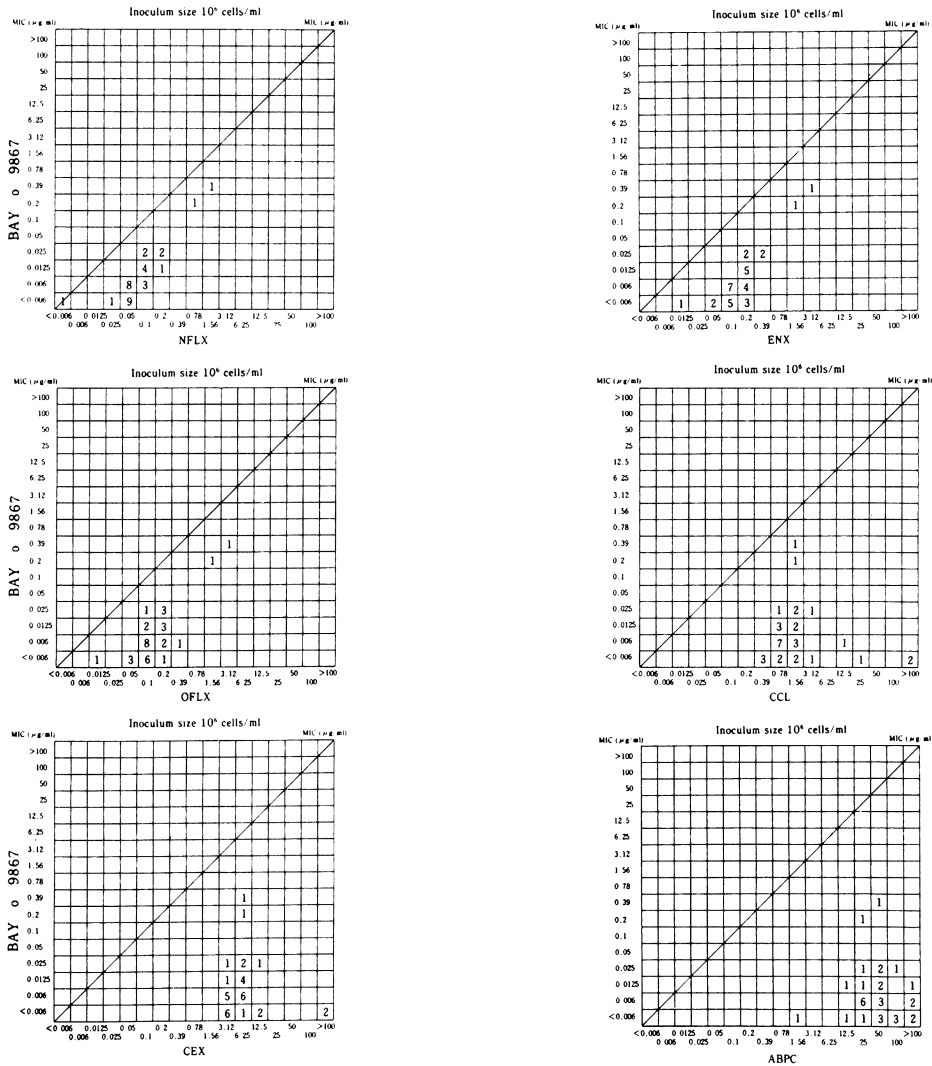


Fig. 6 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*E. coli* 51 strains)

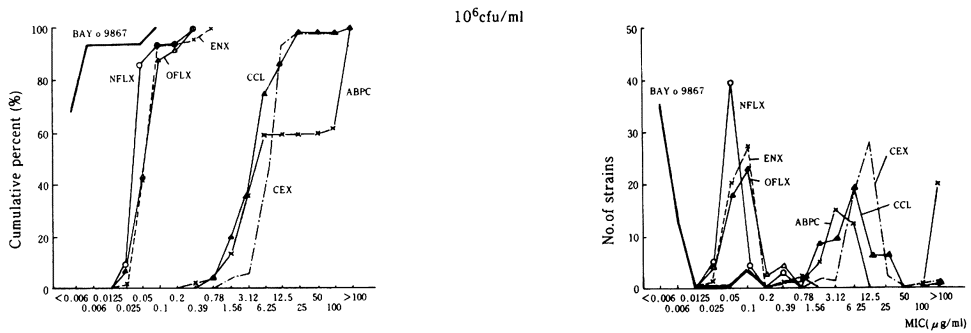


Fig. 7 Correlogram of MIC
(*E. coli* 51 strains)

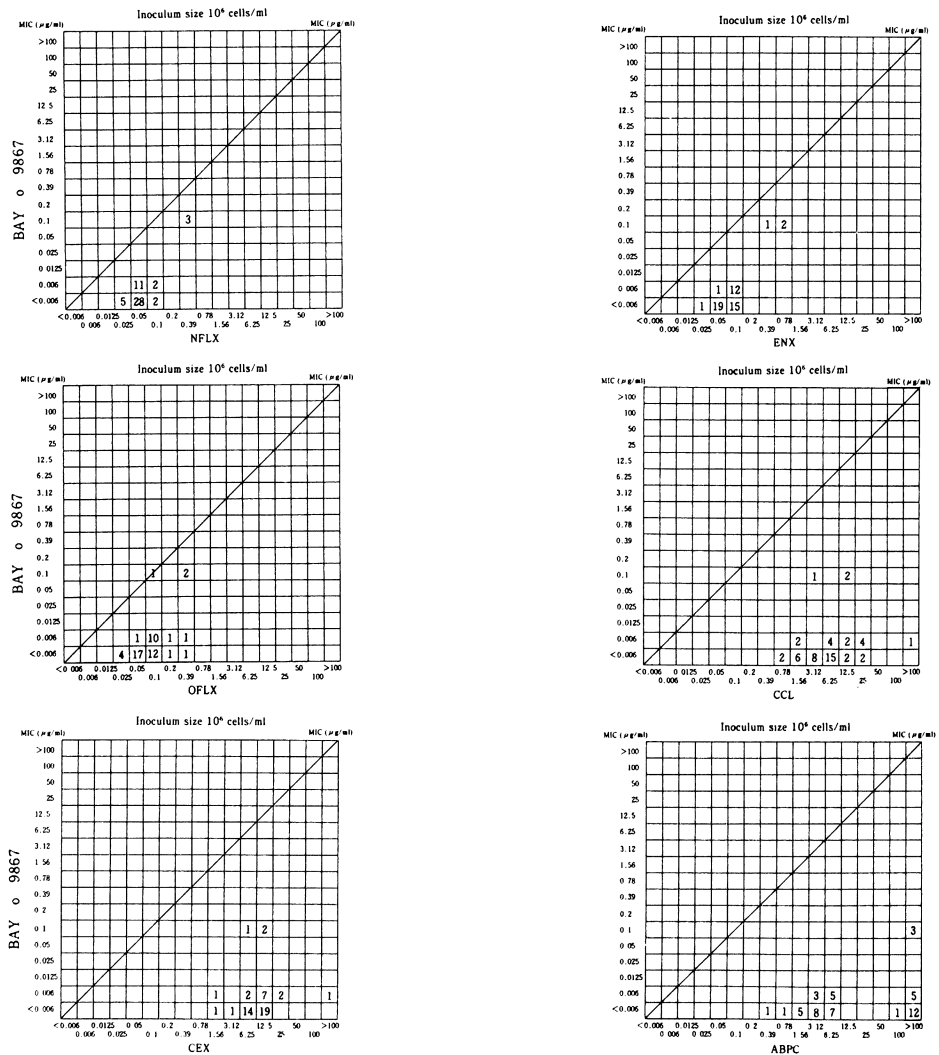


Fig. 8 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*P. mirabilis* 54 strains)

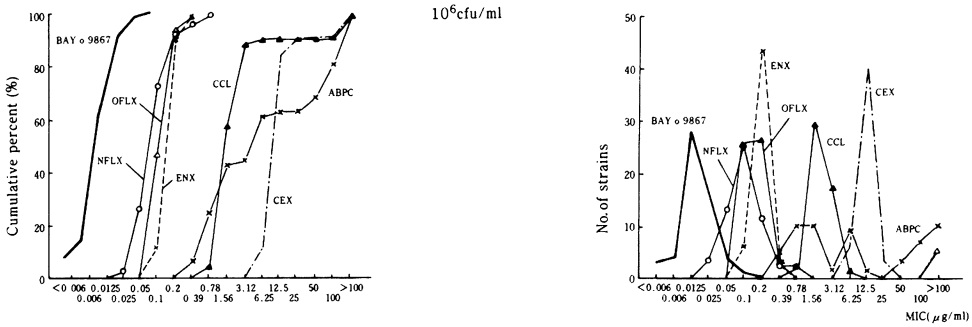


Fig. 9 Correlogram of MIC
(*P. mirabilis* 54 strains)

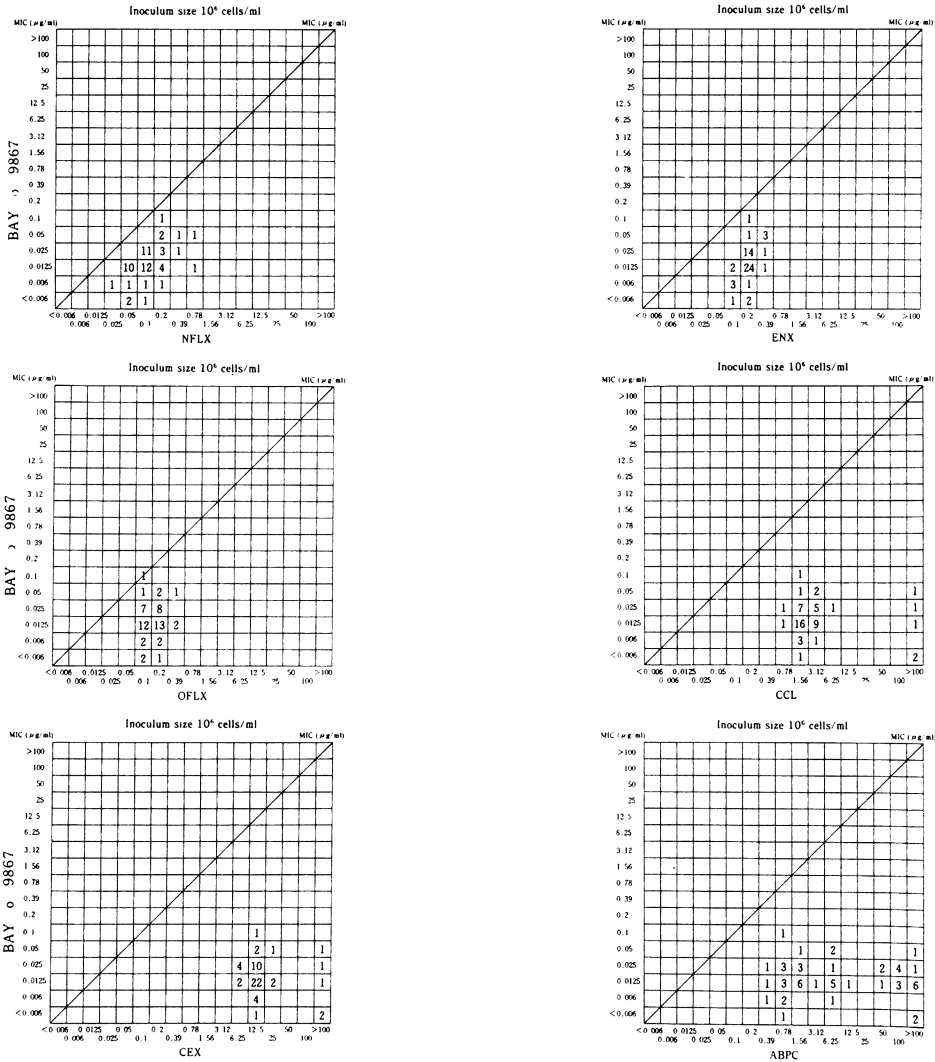


Fig. 10 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*P. morganii* 15 strains)

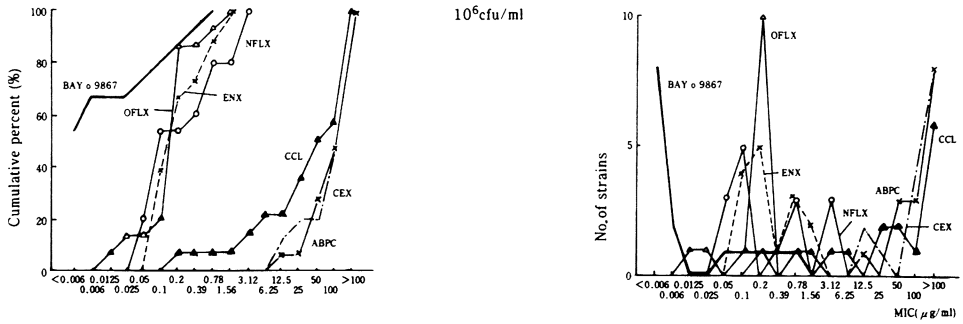


Fig. 11 Correlogram of MIC
(*P. morganii* 15 strains)

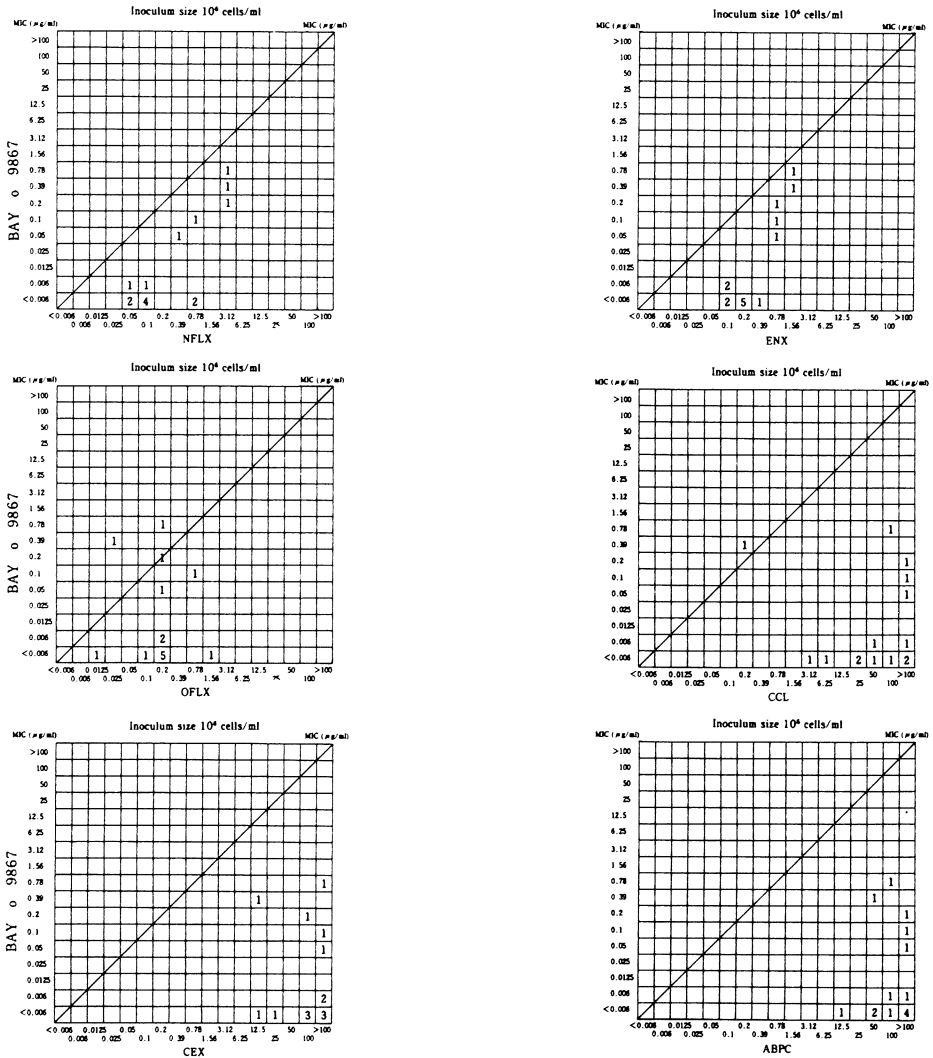


Fig. 12 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*P. rettgeri* 13 strains)

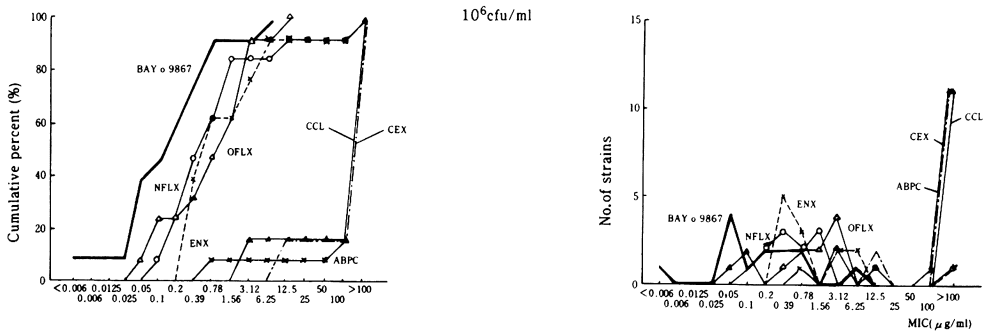


Fig. 13 Correlogram of MIC
(*P. rettgeri* 13 strains)

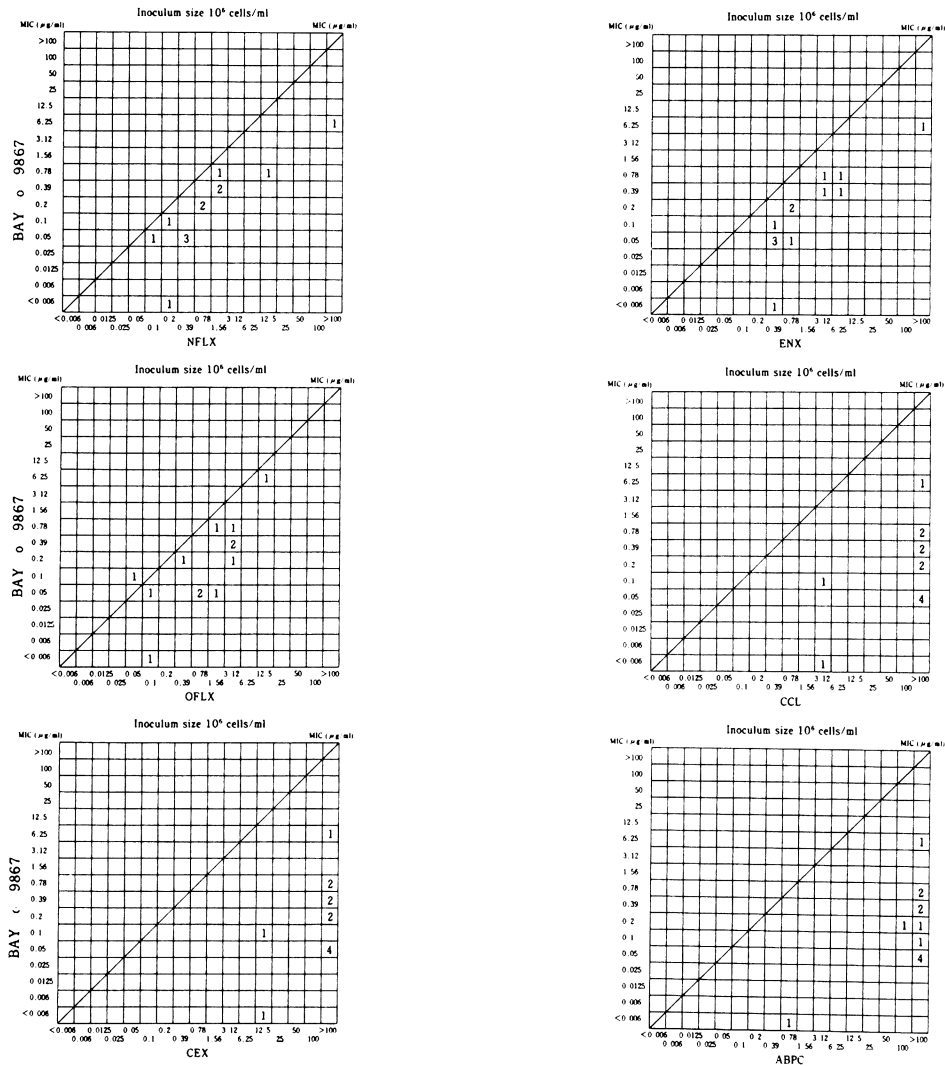


Fig. 14 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*P. vulgaris* 16 strains)

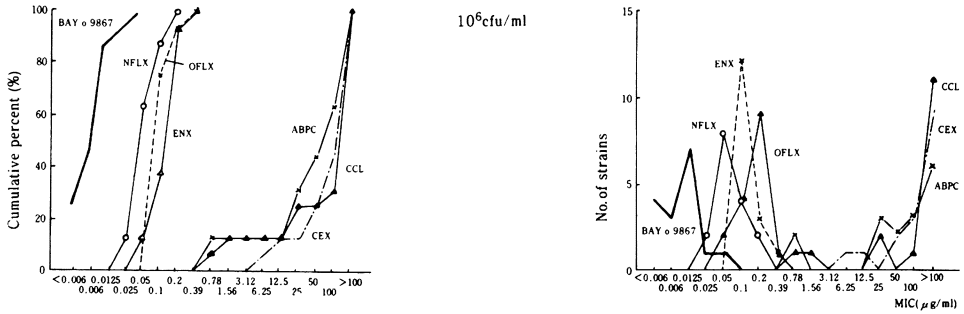


Fig. 15 Correlogram of MIC
(*P. vulgaris* 16 strains)

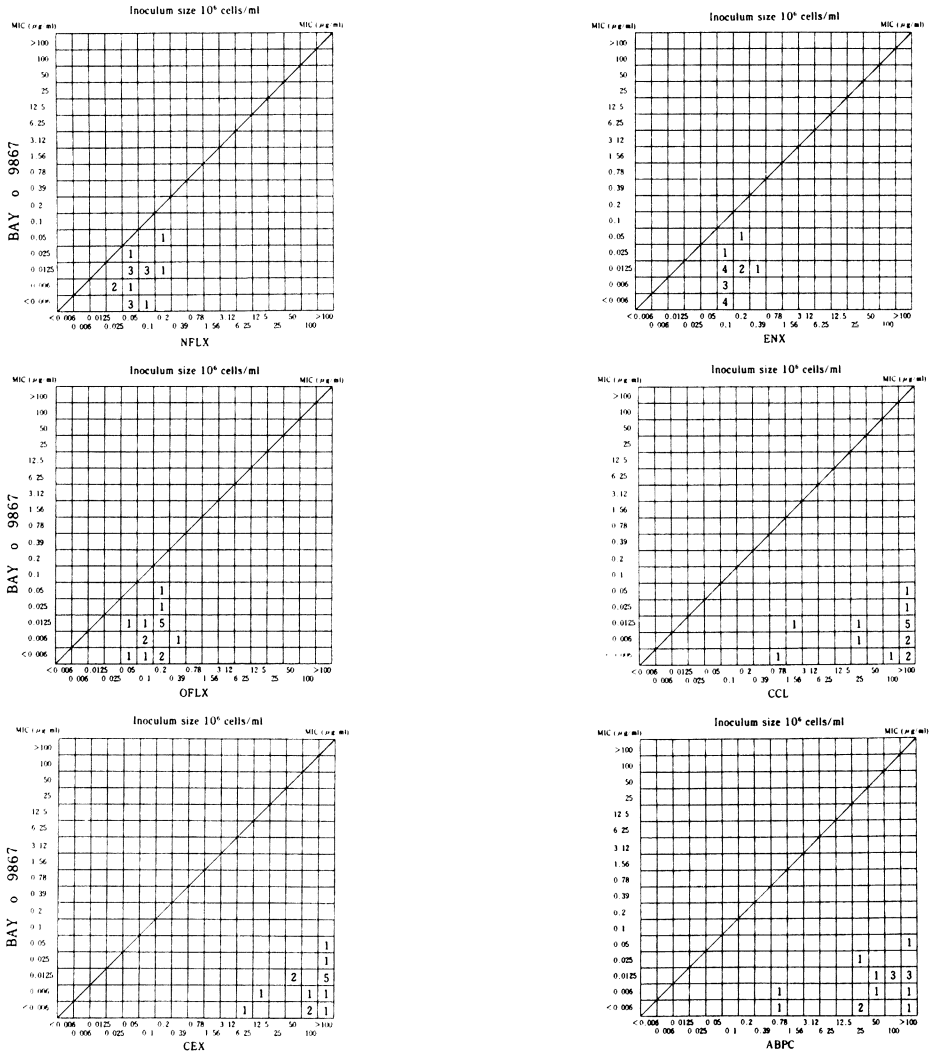


Fig. 16 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*S. marcescens* 27 strains)

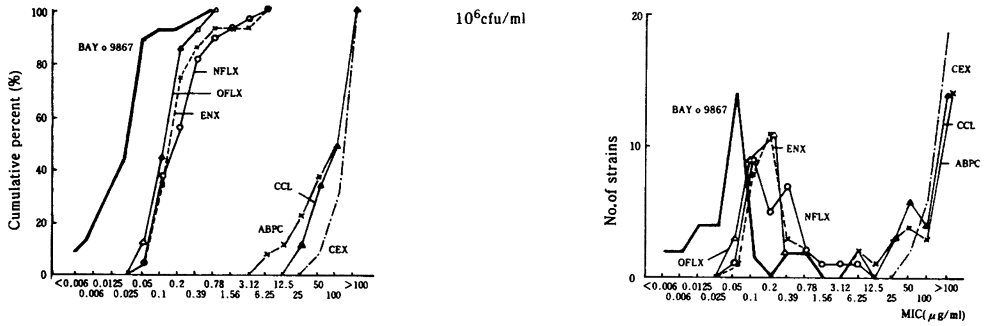


Fig. 17 Correlogram of MIC
(*S. marcescens* 27 trains)

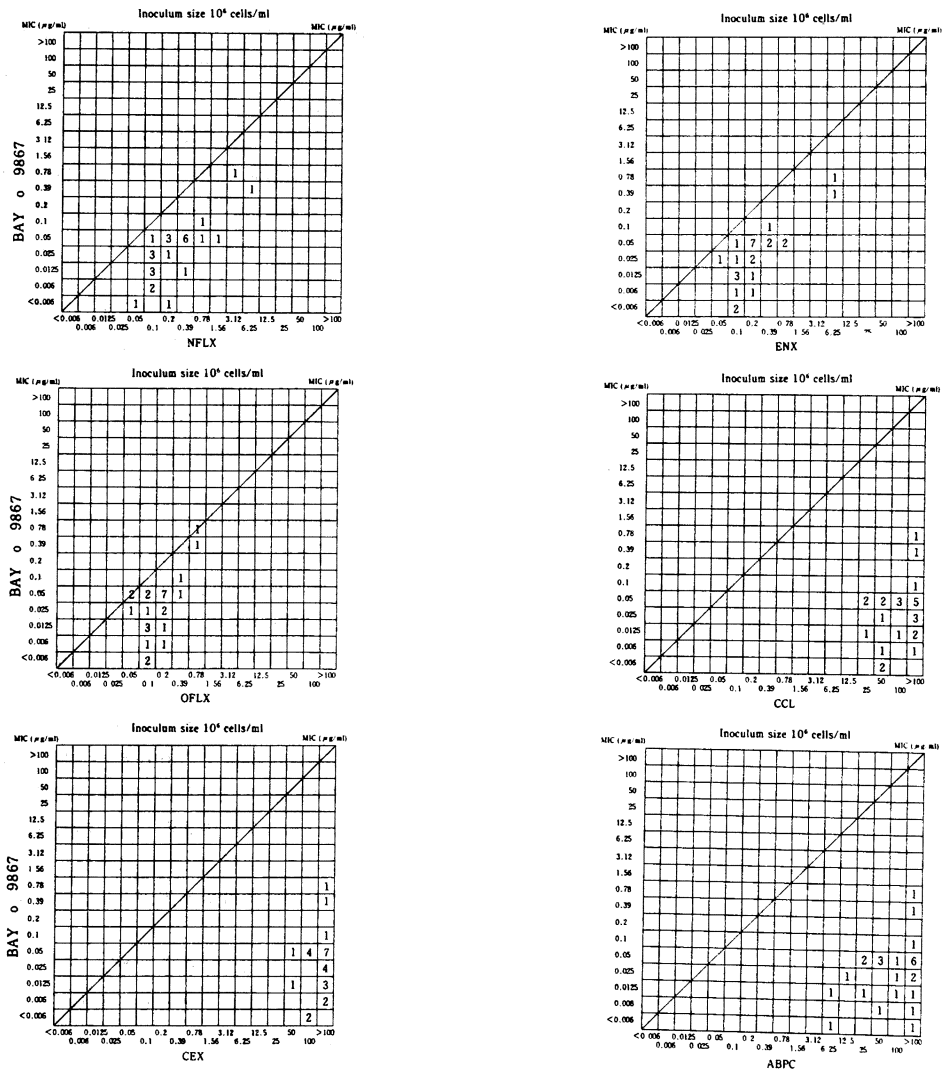


Fig. 18 Cumulative and Distribution Curves of MIC
(*P. aeruginosa* 53 strains)

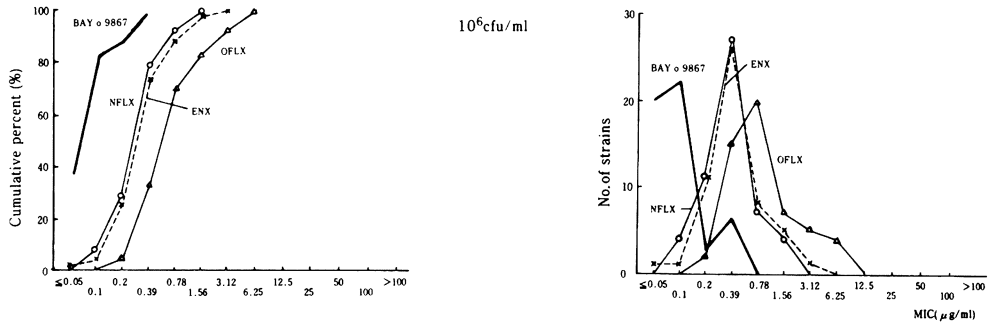
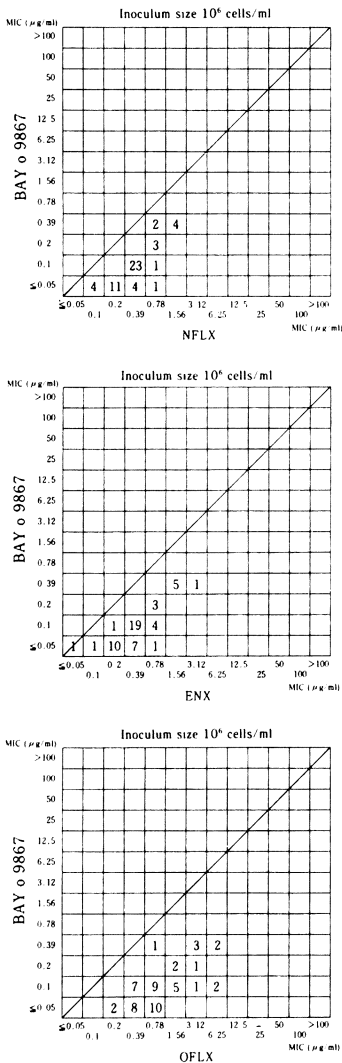


Fig. 19 Correlogram of MIC
(*P. aeruginosa* 53 strains)



値とも改善しなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果としては、本剤の投与前後において起炎菌と推定される分離菌を得られた症例は少ないが、一応分離菌の変化を「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」、「不明」の別に判定した。

なお、副作用症状については投与全例（33例）について、臨床検査値（末梢血液像および肝・腎機能）の変動については本剤投与前後に検査を行い得た21例について検討した。

2. 成績

臨床的効果：呼吸器感染症20例中、著効1例、有効12例、やや有効3例、無効4例で有効率（有効以上）は65.0%であった。尿路感染症3例はすべてに有効、腸管感染症6例中、有効5例、やや有効1例である（Table 4）。計29例中21例が著効ないし有効、すなわち有効率は72.4%となった。

1日投与量別に見ると（Table 5）、800mg投与3例、600mg投与が17例、400mg投与6例、300mg1例、200mg2例で、1日600mg投与例がもっとも多い。うち、800~400mg投与の有効率は73.1%（26例中19例）、200~300mg投与群は、3例中2例が有効（有効率66.7%）であった。

総投与量別に臨床効果を見たものがTable 6である。総投与量11,200~6,600mgでの有効率75.0%（4例中3例）、4,200~2,400mgで66.7%（18例中12例）、2,100~1,400mgが85.7%（7例中6例）と、投与量が少ない方が有効率が良いように見えるが、これはいうまでもなく2,400mg以下の例に急性腸疾患が多いためと考えられる。

Fig. 20に著効の1例（No.6）を示した。

患者は73歳の男性、基礎疾患として高血圧・動脈硬化症および頸椎変形症がある。

本年3月20日頃より、咳嗽・喀痰を認めるようになり、

Table 2 Clinical Cases Treated with BAY o 9867

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Daily dose (mg)	Duration	Effect		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	K. F.	20F	Acute bronchitis	N. D.	200×3	4	Good	unassessable	(-)
2	M. O.	25F	Acute bronchitis	N. D.	200×3	11	Good	unassessable	(-)
3	A. F.	23F	Acute bronchitis	N. D.	200×2	4	Good	unassessable	(-)
4	H. S.	28M	Acute bronchitis	Normal flora → N. D.	200×3	7	Good	unassessable	(-)
5	M. O.	44M	Acute bronchitis	Normal flora → N. D.	100×3	7	Poor	unassessable	(-)
6	M. N.	73M	Acute bronchitis (Art. scl, Hypert.)	<i>S. Pneum.</i> → (-)	200×3	7	Excellent	Eradicated	(-)
7	M. T.	74M	Acute bronchitis (D. M., Hypert.)	Normal flora → N. D.	200×2	7	Good	unassessable	(-)
8	M. K.	25M	Acute bronchitis	Normal flora → N. D.	200×1	7	Good	unassessable	(-)
9	M. K.	30F	Acute bronchitis (Hypert.)	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	200×2	7	Fair	Persisted	Dizziness ^{GOT} GPT [†]
10	S. K.	62F	Acute bronchitis	<i>P. aerug.</i> → N. D.	200×3	4	Fair	unassessable	(-)
11	M. N.	22F	Acute bronchitis	Normal flora → N. D.	200×3	5	Poor	unassessable	(-)
12	Y. O.	30F	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> → (-)	200×3	7	Good	Eradicated	(-)
13	T. K.	17F	Chr. bronchitis (Br. asthma)	Normal flora → Normal flora	200×2	7	Poor	unassessable	(-)
14	I. N.	67F	Chr. bronchitis (Bronchiectasis)	<i>P. aerug.</i> <i>S. aureus</i> → <i>P. aerug.</i>	200×3	14	Good	Reduced	(-)
15	T. T.	44F	Chr. bronchitis (Chr. hepatitis)	N. D.	200×3	7	Good	unassessable	(-)
16	T. N.	80F	Chr. bronchitis (C. R. F., C. H. F.)	Normal flora → Normal flora	200×2	8	Good	unassessable	(-)
17	M. N.	63M	Chr. bronchitis (Old tbc.)	<i>E. cloa.</i> , <i>K. aer.</i> <i>H. inf.</i> → (-)	400×2	14	Fair	Eradicated	GOT GPT [†]
18	T. Y.	54M	Chr. bronchitis (Old tbc.)	Normal flora → Normal flora	400×2	14	Good	unassessable	(-)
19	E. K.	80F	infectious bulla (C. R. F.)	Normal flora → N. D.	200×2	8	Good	unassessable	(-)
20	T. O.	53M	Pneumonia (old tbc.)	Normal flora → Normal flora	200×3	4	Poor	unassessable	(-)
21	M. K.	19M	Urethritis	N. D.	400×2	5	Good	unassessable	(-)
22	K. M.	30F	Acute pyelonephritis	<i>Enterococcus</i> <i>Corynebact.</i> → N. D.	200×3	3	Good	unassessable	Abdominal fullness
23	T. B.	67F	Acute pyelonephritis (D. M.)	β -str., <i>S. epid.</i> → β -str.	100×2	7	Good	Reduced	(-)
24	E. T.	30M	Acute Enteritis	Normal flora → N. D.	200×3	3	Good	unassessable	(-)
25	A. S.	42M	Acute Enteritis	Normal flora → N. D.	200×3	4	Good	unassessable	(-)
26	A. S.	49M	Acute Enteritis	Normal flora → N. D.	200×3	3	Good	unassessable	(-)
27	T. T.	33F	Acute Enteritis	Normal flora → N. D.	200×3	4	Good	unassessable	(-)
28	M. T.	20F	Acute Enteritis	<i>C. jejuni</i> → N. D.	200×3	4	Good	unassessable	(-)
29	R. K.	27F	Acute Enteritis	Normal flora → N. D.	200×3	6	Fair	unassessable	(-)
30	H. K.	69F	Acute bronchitis → Acute Hepatitis	Normal flora → Normal flora	100×3	8	unassessable	unassessable	(-)
31	S. M.	58F	Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i> → N. D.	200×3	3	unassessable	unassessable	Stomatitis, Dizziness Appetite loss
32	F. A.	37F	Pneumonia	Normal flora → N. D.	200×2	1	unassessable	unassessable	Nausea, Disorder of the tongue
33	H. H.	40M	Pancreatitis ?	Normal flora → N. D.	200×3	3	unassessable	unassessable	(-)

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

No.	Case	RBC	Hb	Ht	WBC	Eosin.	Neutr.	GOT	GPT	ALP	BUN	Creat.
		($\times 10^4$) B \rightarrow A	(g/dl) B \rightarrow A	(%) B \rightarrow A	B \rightarrow A	(%) B \rightarrow A	(%) B \rightarrow A	(IU/L) B \rightarrow A	(IU/L) B \rightarrow A	(IU/L) B \rightarrow A	(mg/dl) B \rightarrow A	(mg/dl) B \rightarrow A
1	K. F.	415 \rightarrow	13.1 \rightarrow	38.2 \rightarrow	6500 \rightarrow	10.0 \rightarrow	45 \rightarrow	16 \rightarrow	8 \rightarrow	148 \rightarrow	17 \rightarrow	0.7 \rightarrow
2	M. O.	437 \rightarrow	13.1 \rightarrow	37.9 \rightarrow	4000 \rightarrow	3.0 \rightarrow	41 \rightarrow	17 \rightarrow	71 \rightarrow	121 \rightarrow	12 \rightarrow	0.8 \rightarrow
3	A. F.	475 \rightarrow	14.1 \rightarrow	41.6 \rightarrow	5400 \rightarrow	4.0 \rightarrow	58 \rightarrow	19 \rightarrow	14 \rightarrow	194 \rightarrow	12 \rightarrow	1.8 \rightarrow
4	H. S.	433 \rightarrow	13.4 \rightarrow 13.4	39.6 \rightarrow 40.6	9800 \rightarrow 5300	1.0 \rightarrow 0	81.5 \rightarrow 57	13 \rightarrow 13	4 \rightarrow 5	181 \rightarrow 188	10 \rightarrow 16	0.9 \rightarrow 0.9
5	M. O.	561 \rightarrow 571	16.8 \rightarrow 16.8	48.7 \rightarrow 49.2	9100 \rightarrow 8400	1.5 \rightarrow 2	73 \rightarrow 76	30 \rightarrow 22	51 \rightarrow 25	219 \rightarrow 207	26 \rightarrow 18	1.3 \rightarrow 1.3
6	H. N.	397 \rightarrow 453	12.1 \rightarrow 13.6	35.7 \rightarrow 41.0	17500 \rightarrow 8600	0.5 \rightarrow 1.0	78 \rightarrow 72	32 \rightarrow 30	18 \rightarrow 23	177 \rightarrow 178	19 \rightarrow 16	1.1 \rightarrow 1.1
7	M. T.	457 \rightarrow 464	13.9 \rightarrow 13.9	41.1 \rightarrow 40.7	11800 \rightarrow 8700	2.0 \rightarrow 2.0	59 \rightarrow 47	14 \rightarrow 15	9 \rightarrow 9	153 \rightarrow 167	13 \rightarrow 10	0.9 \rightarrow 0.8
8	M. K.	505 \rightarrow 475	15.1 \rightarrow 14.3	44.0 \rightarrow 41.0	5400 \rightarrow 4100	2.0 \rightarrow 3.0	62 \rightarrow 64	13 \rightarrow 12	7 \rightarrow 7	163 \rightarrow 144	15 \rightarrow 10	1.0 \rightarrow 0.9
9	M. K.	455 \rightarrow 453	13.3 \rightarrow 13.4	40.0 \rightarrow 39.6	7500 \rightarrow 7400	5.0 \rightarrow 3.0	64 \rightarrow 66	21 \rightarrow 39	29 \rightarrow 51	97 \rightarrow 96	11 \rightarrow 11	0.6 \rightarrow 0.7
10	S. K.	456 \rightarrow	13.9 \rightarrow	41.7 \rightarrow	6400 \rightarrow	0 \rightarrow	48 \rightarrow	20 \rightarrow	11 \rightarrow	180 \rightarrow	10 \rightarrow	0.8 \rightarrow
11	M. N.	419 \rightarrow	13.2 \rightarrow	39.4 \rightarrow	6600 \rightarrow	3.0 \rightarrow	66 \rightarrow	14 \rightarrow	11 \rightarrow	177 \rightarrow	9 \rightarrow	0.7 \rightarrow
12	Y. O.	455 \rightarrow 455	13.4 \rightarrow 13.1	39.2 \rightarrow 38.6	5500 \rightarrow 4600	4.0 \rightarrow 5.0	61 \rightarrow 55	14 \rightarrow 15	9 \rightarrow 10	129 \rightarrow	15 \rightarrow 14	0.7 \rightarrow 0.7
13	T. K.	487 \rightarrow 522	14.9 \rightarrow 15.7	42.3 \rightarrow 45.3	14200 \rightarrow 18900	5.5 \rightarrow 1.5	73.5 \rightarrow 81	16 \rightarrow 17	13 \rightarrow 12	151 \rightarrow 143	13 \rightarrow 13	0.7 \rightarrow 0.9
14	I. N.	433 \rightarrow 430	12.7 \rightarrow 12.3	37.7 \rightarrow 37.5	6000 \rightarrow 6800	2.5 \rightarrow 2.0	55 \rightarrow 67	18 \rightarrow 23	9 \rightarrow 9	140 \rightarrow 137	10 \rightarrow 11	0.7 \rightarrow 0.7
15	T. T.	457 \rightarrow 441	12.8 \rightarrow 12.3	39.0 \rightarrow 36.9	4900 \rightarrow 5500	0 \rightarrow 0	50 \rightarrow 49	68 \rightarrow 53	60 \rightarrow 55	167 \rightarrow 172	10 \rightarrow	0.7 \rightarrow
16	T. N.	349 \rightarrow 347	11.5 \rightarrow 10.5	36.1 \rightarrow 34.4	9100 \rightarrow 5600	1.0 \rightarrow 1.5	72.5 \rightarrow 80.0	70 \rightarrow 71	49 \rightarrow 54	158 \rightarrow 188	58 \rightarrow 39	2.0 \rightarrow 1.3
17	M. N.	561 \rightarrow	17.6 \rightarrow	53.7 \rightarrow	6800 \rightarrow	2.0 \rightarrow	65 \rightarrow	48 \rightarrow 88	24 \rightarrow 54	537 \rightarrow 497	7 \rightarrow 9	0.8 \rightarrow 0.8
18	T. Y.	504 \rightarrow 521	14.3 \rightarrow 14.6	42.6 \rightarrow 45.2	8100 \rightarrow 8900	0 \rightarrow 4.0	78 \rightarrow 74	25 \rightarrow 22	13 \rightarrow 11	227 \rightarrow 263	12 \rightarrow 11	0.9 \rightarrow 0.8
19	E. K.	291 \rightarrow 278	8.9 \rightarrow 8.3	27.8 \rightarrow 26.8	6300 \rightarrow 6300	0 \rightarrow 2	73.5 \rightarrow 62	16 \rightarrow 16	5 \rightarrow 6	157 \rightarrow 162	57 \rightarrow 48	2.2 \rightarrow 2.0
20	T. O.	503 \rightarrow 467	14.3 \rightarrow 13.7	44.4 \rightarrow 41.0	15700 \rightarrow 17100	1.0 \rightarrow 0.5	73.5 \rightarrow 76	12 \rightarrow 16	5 \rightarrow 7	197 \rightarrow 189	18 \rightarrow 16	1.0 \rightarrow 0.9
21	M. K.	540 \rightarrow 539	15.5 \rightarrow 15.3	46.5 \rightarrow 45.6	8400 \rightarrow 7900	0 \rightarrow 4.5	54 \rightarrow 56.5	18 \rightarrow 25	13 \rightarrow 24	251 \rightarrow 265	18 \rightarrow 12	1.0 \rightarrow 0.9
22	K. M.	425 \rightarrow 381	13.7 \rightarrow 12.1	40.3 \rightarrow 36.2	4500 \rightarrow 3800	0 \rightarrow	65 \rightarrow	18 \rightarrow 19	13 \rightarrow 14	134 \rightarrow 116	10 \rightarrow 10	0.9 \rightarrow 0.8
23	T. B.	449 \rightarrow 465	12.6 \rightarrow 13.5	37.2 \rightarrow 39.1	11700 \rightarrow 10000	0 \rightarrow 2.0	75.5 \rightarrow 58.5	12 \rightarrow 12	16 \rightarrow 15	189 \rightarrow 192	38 \rightarrow 35	1.4 \rightarrow 1.4
24	E. T.	493 \rightarrow	13.3 \rightarrow	38.5 \rightarrow	3900 \rightarrow	4.0 \rightarrow	49 \rightarrow	29 \rightarrow	18 \rightarrow	198 \rightarrow	13 \rightarrow	0.8 \rightarrow
25	A. S.	462 \rightarrow	15.1 \rightarrow	44.1 \rightarrow	3500 \rightarrow	0 \rightarrow	60 \rightarrow	28 \rightarrow	15 \rightarrow	142 \rightarrow	14 \rightarrow	0.8 \rightarrow
26	A. S.	523 \rightarrow 490	16.7 \rightarrow 15.8	47.2 \rightarrow 45.1	8300 \rightarrow 9500	1.0 \rightarrow 0.5	81 \rightarrow 83.5	16 \rightarrow 14	15 \rightarrow 16	185 \rightarrow	12 \rightarrow 10	0.9 \rightarrow 0.8
27	T. T.	476 \rightarrow	13.6 \rightarrow	40.5 \rightarrow	7600 \rightarrow	0 \rightarrow	90 \rightarrow	13 \rightarrow	3 \rightarrow	111 \rightarrow	14 \rightarrow	0.7 \rightarrow
28	M. T.	472 \rightarrow	13.4 \rightarrow	40.4 \rightarrow	11800 \rightarrow	0.5 \rightarrow	73 \rightarrow	14 \rightarrow	7 \rightarrow	153 \rightarrow	9 \rightarrow	0.8 \rightarrow
29	R. K.	493 \rightarrow 485	14.5 \rightarrow 14.3	42.5 \rightarrow 42.4	4200 \rightarrow 4900	1.0 \rightarrow 0	50 \rightarrow 55	17 \rightarrow	7 \rightarrow	155 \rightarrow	8 \rightarrow	0.7 \rightarrow
30	H. K.	367 \rightarrow 398	11.7 \rightarrow 12.2	34.6 \rightarrow 38.3	5400 \rightarrow 6700	3.0 \rightarrow 1.0	72 \rightarrow 68	169 \rightarrow 21	137 \rightarrow 18	732 \rightarrow 399	10 \rightarrow 14	0.8 \rightarrow 0.8
31	S. M.	432 \rightarrow	13.3 \rightarrow	39.2 \rightarrow	11300 \rightarrow	0.5 \rightarrow	54.5 \rightarrow	25 \rightarrow	62 \rightarrow	255 \rightarrow	12 \rightarrow	0.7 \rightarrow
32	F. A.	401 \rightarrow 565	13.2 \rightarrow 12.5	38.0 \rightarrow 36.4	9800 \rightarrow 9800	0 \rightarrow 5.0	74.5 \rightarrow 73	13 \rightarrow 16	8 \rightarrow 11	150 \rightarrow 111	9 \rightarrow 10	1.0 \rightarrow 1.0
33	H. H.	528 \rightarrow	17.0 \rightarrow	50.0 \rightarrow	7600 \rightarrow	0 \rightarrow	74 \rightarrow	19 \rightarrow	13 \rightarrow	168 \rightarrow	24 \rightarrow	1.1 \rightarrow

Table 4 Clinical Effects

		Cases	Excellent	Good	Fair	Poor
R.T.I.	Acute Bronchitis	11	1	6	2	2
	Chronic Bronchitis	7		5	1	1
	Pneumonia	1				1
	Infectious Bulla	1		1		
	(Total)	20	1	12	3	4
U.T.I.	Urethritis	1		1		
	Acute Pyelonephritis	2		2		
	(Total)	3		3		
D.T.I.	Acute Enteritis	6		5	1	
Total		29	1	20	4	4

Effective rate 21/29 (72.4%)

Table 5 Clinical Effects & Daily Dose (mg)

Effect \ Daily Dose	Excellent	Good	Fair	Poor	Total (cases)	
	800 mg		○ ■	○		2/3
600 mg	●	●●●○●○ ■●○●○●○ ○	●○	●△	13/17	
400 mg		●●○○	●	○	4/6	
300 mg				●	0/1	2/3 (66.7%)
200 mg		● ■			2/2	
Total	● 1	● 6 ○ 6 ○ 5 ■ 3	● 2 ○ 1 ○ 1	● 2 ○ 1 △ 1	21/29 (72.4%)	

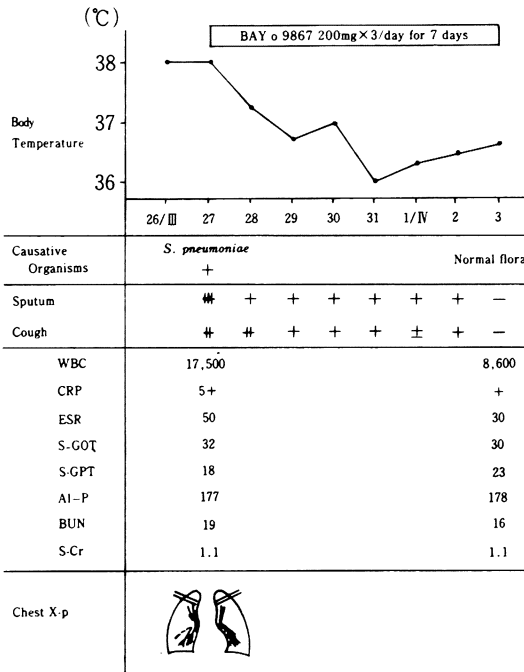
● Acute RTI ○ Chronic RTI & Inf. Bulla △ Pneumonia ■ UTI ○ Acute Enteritis

Table 6 Clinical Effects & Total Doses

Total Doses (mg) \ Effect	11,200	8,400	6,600	4,200	4,000	3,600	3,200	3,000	2,800	2,400	2,100	1,800	1,600	1,400	Total
	Excellent				●										
Good	○	○	●	●○○■			○○		●	●○ ○○		■○ ○	●	●■	
Fair	○					○			●	●					8 (27.6%)
Poor								●	○	△	●				
Total	2	1	1	4	1	1	2	1	3	6	1	3	1	2	29
	3/4 (75.0%)			12/18 (66.7%)						6/7 (85.7%)					

● Acute RTI ○ Chronic RTI & Inf. Bulla △ Pneumonia ■ UTI ○ Acute Enteritis

Fig. 20 Case No. 6 : Acute Bronchitis (hypertension, arteriosclerosis), M. N., 73y, M



ついで全身倦怠感を伴い、同26日には38°C台の発熱を来すようになった。

翌日来院、胸部X線写真で右肺下野に肺斑理の増強が目立ったためBAYを1日600mg投与、3日目には平熱となり、咳嗽および喀痰が著明に軽減した。検査値も投与前、白血球数17,500、CRP 5+から、それぞれ8,600、1+と改善していた。なお当初の喀痰中より*S. pneumoniae*が検出された。

細菌学的効果;急性気管支炎では*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*がそれぞれ1例ずつ検出された。うち*S. pneumoniae*は除菌され、*P. aeruginosa*については投与後検査がなされず不明である。慢性気管支炎の急性増悪では*H. influenzae*の単独菌感染は除菌された。気管支拡張症のある例(No.14)で*S. aureus*と*P. aeruginosa*による増悪例は*P. aeruginosa*が持続し、陳旧性肺結核のある例で*E. cloacae*、*K. aerogenes*および*H. influenzae*を検出した例(No.17)ではすべて除菌された。

尿路感染症は、*Enterococcus*と*Corynebacterium*を分離した例では細菌学的効果が不明であるが、 β -*Streptococcus*と*S. epidermidis*を分離した例では後者だけが除菌された(Table 2)。

副作用としてはNo.17にGOTおよびGPTの上昇が認められているが、本例は慢性肝炎で、本剤投与前に既にGOT 48 IU/L、ALP 537 IU/Lと高く、BAYの投与後に上昇したものと考えられる(Table 2)。No.9(ふらつき出現例)にも同様GOT・GPTの上昇を認めた。

以下臨床的副作用例について略述する。

症例No.9. M.K. 30歳 女 急性気管支炎

昭和58年8月、一過性脳虚血発作をきたし以後、高血圧で通院加療中であった。

本年3月上旬より咽頭痛および鼻閉感あり、やがて咳嗽・喀痰を伴うようになり本剤1日400mg投与を開始した。本剤服用中、2~3日目にふらつき感が一時的にあったが服用を続行、7日目には消失していた。本例では前述のように投与終了後にGOT・GPTの軽度上昇を認めた。以後1ヶ月半後の検査値はほぼ正常にもどっていた。本剤の臨床効果はやや有効と判定した。

症例No.22. K.M. 30歳 女 腎盂腎炎

本年4月1日、全身倦怠感を覚え、翌日悪寒戦慄をもって38.4°Cに発熱、腰部に鈍痛をきたして来院した。本剤を600mg投与、3日目に腹部膨満感を訴え、以後来院せず、その後の経過は不明である。なお本剤投与により自覚症状ならびに尿所見ともに改善し臨床的に有効と判定した。

症例No.31. S.M. 58歳 女 急性気管支炎

既往に子宮筋腫および胆石症の手術歴を持つ患者で、昭和55年顔面神経麻痺後遺症で加療中であった。本年2月下旬、咳嗽および咽頭痛をきたし38°C台の発熱が2日間持続後、売薬で解熱したが自覚症状がつき肩凝り感を伴うようになり来院した。本剤1日600mg投与の3日目にふらつき感ならびに口内炎のために再来、一時的に食思減退をも伴ったとのことであるが、中止により速やかにこれらの症状は消褪した。ただし、その後来院せず、効果判定より除外した。

症例No.32. F.A. 37歳 女 肺炎

高熱・咳嗽・喀痰ならびに左胸痛を来し、本院を訪れ胸部X線で左肺中野に陰影を認め、ラ音を聴取した。本剤を1日400mg投与したが200mg服用2回目の30~60分後より吐気、舌・口唇のしびれ感ないし渋味を訴えて患者自身中止、以後漸次これらの副作用症状は消失したが、臨床効果判定より除外した。

つぎにその他の効果判定除外例について略述する。

No.30は発熱・全身倦怠感・右側胸部痛で来院、胸部写真で右肺下野の斑理増強、急性気管支炎が疑われ本剤を投与したが、その後の経過より見て急性肝炎による症状と考えられ、効果判定より除外した。

No.33は下痢および腹痛を主訴として来院、急性腸炎

の疑いのもとに本剤を投与したが、その後の検査結果で尿中アミラーゼの上昇を認め、膵炎と考えられた。1日600mgを2日間投与されているのみで中止しており、効果判定より除外した。

Ⅲ. 考按ならびに結語

新しく開発された合成抗菌剤であるBAY o 9867 (Ciprofloxacin)のMICにつき、同時に測定した他のピリドン・カルボン酸系抗菌剤 (NFLX, OFLX, ENX) およびその他の内服抗生剤 (CCL, CEX, ABPC) のMICと比較検討した結果、*S. aureus*にはOFLXとほぼ同様、その他の対象グラム陰性菌に対してはいずれの薬剤より著明にすぐれたMICを示し、CCL, CEX, ABPCに対する耐性菌にも優れた抗菌力を示した。一般に他のピリドン・カルボン酸系抗菌剤より抗菌力がすぐれており、菌株ごとにみるとかなりの相関関係が認められた。

一方、臨床的に29例の諸種疾患に本剤を投与した所、21例に有効以上(72.4%)の成績が得られた。臨床的副作用として2例にふらつき感、3例に消化器症状(1例は両者重複)が認められ、検査値異常として2例に

GOT・GPTの上昇が見られたが重大なものはない。

われわれは測定していないが第1相試験成績では本剤経口投与後の血中濃度ならびに尿中排泄率はNFLXより優れた結果が得られており、本剤はグラム陽性・陰性菌に対して幅広く、かつきわめて強い抗菌力を示す内服抗菌剤として臨床的に使用する価値があるものと思われる。

文 献

- 1) 岡本緩子：合成化学療法薬。治療学，8，Supp. 1：292～297，1982
- 2) 岡本緩子：抗菌性化学療法剤。薬局 35：467～474，1984，記念特集
- 3) BAY o 9867 概要。バイエル薬品株式会社，1983
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79，1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867,
A NEW SYNTHESIZED ANTIBACTERIAL AGENT

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, YUBE IIDA,
SEIBUN YONEZU, KANSHI MASE, MUNETO YOSHIOKA,
HIROSHI KISHIMOTO, HIROYUKI KITAZIMA, SHIGETO MIYAZAKI,
TERUKO KAMIHATA and KOJIRO YASUNAGA
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO
Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

BAY o 9867, a new antibacterial agent of quinoline carboxylic acid group synthesized by BAYER AG, West Germany, was examined on its antibacterial activity *in vitro*, as well as on its clinical usefulness.

The results obtained were as follows:

1. Antibacterial activity *in vitro*: MICs of BAY o 9867 against bacterial strains of *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and of *Proteus* species isolated from clinical infection foci were compared with those of other agents of pyridone carboxylic acid group, i. e. Ofloxacin, Enoxacin and Norfloxacin, as well as with those of some antibiotics, i. e. Cephalexin, Cefaclor and Ampicillin. BAY o 9867 showed distinctively higher activity against all species of gram-negative bacilli examined than any other synthesized agents and antibiotics tested. The drug was also highly active against *S. aureus* strains, too, similarly to Ofloxacin.

2. Clinical trials: Thirty-three cases of various infections were treated with BAY o 9867 100~400mg \times 1~3/day for 1~14 days. In four of the patients, the evaluation of effectiveness of the therapy was impossible. Out of the remaining twenty-nine cases (RTI 20, UTI 3 and Enterocolitis 6), twenty-one well responded to the therapy (efficacy rate: 72.4%). As to the untoward reactions to the drug detected among the total thirty-three cases, two complained of dizziness, and three of abdominal indisposition. Laboratory examinations, hematological and chemical, carried out in twenty-one of the patients, revealed only slight elevation of S-GOT and S-GPT in two of them.

These results obtained suggest the clinical usefulness of BAY o 9867 as a new antibacterial agent.