

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二

葭山 稔・村田哲人・谷澤伸一・坂元一夫

多根病院内科

高松健次

和泉市立病院内科

新しいキノリンカルボン酸系合成抗菌薬 BAY o 9867 (Ciprofloxacin) について検討を行い、以下の成績を得た。

臨床分離の *S. aureus* 39株, *E. coli* 36株, *K. pneumoniae* 23株, *P. mirabilis* 28株, *P. vulgaris* 12株, *P. aeruginosa* 40株, 計178株は、すべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の BAY o 9867 により発育が阻止され、BAY o 9867 に対する感受性分布のピークは、*S. aureus* では0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、*E. coli* では0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下に、*K. pneumoniae* では0.1 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. mirabilis* では0.1 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* では0.05 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. aeruginosa* では0.78 $\mu\text{g/ml}$ に、それぞれ認められた。

急性咽頭炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎(急性増悪)3例、感染を伴った気管支喘息3例、感染を伴った気管支拡張症7例、肺炎7例、肺結核1例、計25例の呼吸器感染症には1日400~800 mg、急性単純性膀胱炎1例、慢性複雑性膀胱炎2例、計3例の尿路感染症には1日200 mg の BAY o 9867 を3~49日間経口投与した。

呼吸器感染症25例中、経過不明、肺結核各1例を除いた23例中、著効2例、有効15例、やや有効2例、無効4例(有効率73.9%)、尿路感染症3例中有効2例、無効1例の臨床効果が認められた。

1例に於て、軽度の上腹部膨満感、食欲不振を認めた以外、BAY o 9867 投与に伴う副作用ならびに臨床検査値の異常化は認められなかった。

西ドイツ・バイエル社に於て合成されたキノリンカルボン酸系合成抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 1-cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid-hydrochloride-monohydrate について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、内科系感染症に投与し、有効性と安全性を検討したので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の臨床材料より分離した *S. aureus* 39株, *E. coli* 36株, *K. pneumoniae* 23株, *P. mirabilis* 28株, *P. vulgaris* 12株, *P. aeruginosa* 40株の BAY o 9867 に対する感受性を測定し、同時に対照として Enoxacin (ENX), Ofloxacin (OFLX), Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA) および Nalidixic acid (NA) に対する感受性も測定した。

臨床分離菌の感受性測定と同時に、標準菌株として、*S. aureus* 209 PJC と *E. coli* NIHJ JC-2 に対するこれら6種の合成抗菌薬の MIC を測定した。

感受性測定は日本化学療法学会標準法にのっとり、

Mueller-Hinton agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行い、Mueller-Hinton broth (Difco) 一夜培養菌液を100倍に希釈して接種した。

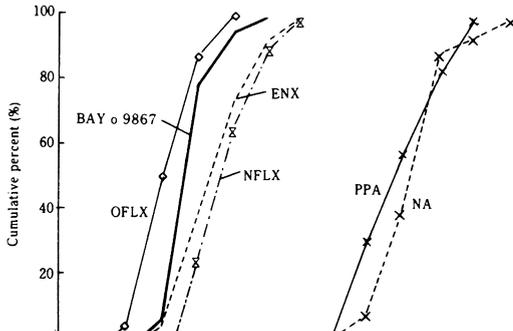
2. 成 績

S. aureus 209 PJC に対する BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA, NA の MIC は、それぞれ0.2, 0.39, 0.2, 0.39, 12.5, 50 $\mu\text{g/ml}$ を示し、*E. coli* NIHJ JC-2 に対する BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA, NA の MIC は、それぞれ0.05, 0.1, 0.05, 0.05, 0.2, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床分離菌の BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA, NA に対する感受性分布は Fig. 1~6 に示すとおりである。

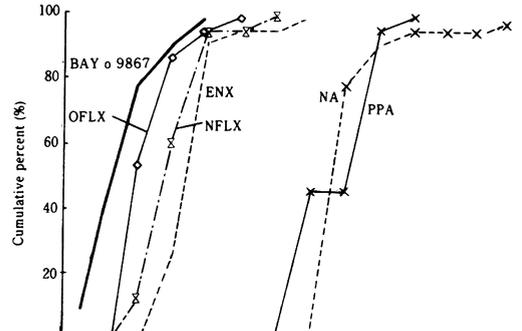
感受性を測定した菌株は、すべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の BAY o 9867 により発育が阻止され、感受性分布のピークは、*S. aureus* では0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、*E. coli* では0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下に、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* では0.1 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* では0.05 $\mu\text{g/ml}$ に、*P. aeruginosa* では0.78 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。

Fig. 1 Susceptibility distribution of clinically isolated *S. aureus* to BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA and NA



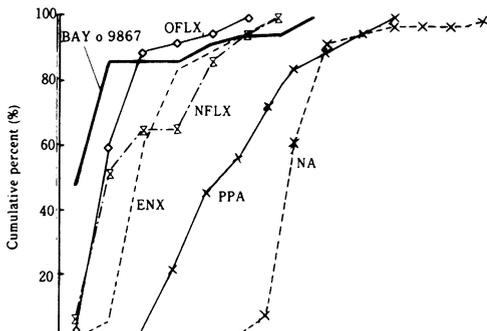
| MIC (µg/ml) | ≤0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
|-------------|--------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| BAY o 9867 | | | | 2 | 29 | 6 | 2 | | | | | | | |
| ENX | | | 1 | 13 | 15 | 8 | 3 | | | | | | | |
| OFLX | | 1 | 19 | 15 | 5 | | | | | | | | | |
| NFLX | | | | 9 | 16 | 10 | 4 | | | | | | | |
| PPA | | | | | | | | | 12 | 11 | 10 | 7 | | |
| NA | | | | | | | | | 3 | 13 | 20 | 2 | 2 | |

Fig. 3 Susceptibility distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* to BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA and NA



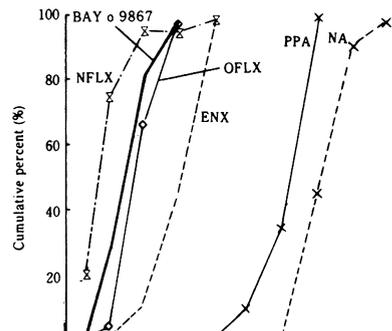
| MIC (µg/ml) | ≤0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
|-------------|--------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| BAY o 9867 | 2 | 7 | 9 | 3 | 2 | | | | | | | | | |
| ENX | | | | 6 | 16 | 1 | 1 | | | | | | | |
| OFLX | | | 13 | 8 | 2 | 1 | | | | | | | | |
| NFLX | | 3 | 12 | 8 | | 1 | | | | | | | | |
| PPA | | | | | | | | 11 | | 12 | 1 | | | |
| NA | | | | | | | | | 19 | 3 | 1 | | | 1 |

Fig. 2 Susceptibility distribution of clinically isolated *E. coli* to BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA and NA



| MIC (µg/ml) | ≤0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
|-------------|--------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| BAY o 9867 | 17 | 14 | | | 2 | 1 | 2 | | | | | | | |
| ENX | | 2 | 20 | 9 | 2 | 2 | 2 | | | | | | | |
| OFLX | 1 | 21 | 11 | 1 | 1 | 2 | | | | | | | | |
| NFLX | 2 | 17 | 5 | | 8 | 3 | 2 | | | | | | | |
| PPA | | | | 8 | 9 | 4 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | | | |
| NA | | | | | | 2 | 20 | 12 | 1 | 1 | | | | 1 |

Fig. 4 Susceptibility distribution of clinically isolated *P. mirabilis* to BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA and NA



| MIC (µg/ml) | ≤0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
|-------------|--------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| BAY o 9867 | | 8 | 15 | 5 | | | | | | | | | | |
| ENX | | | 3 | 10 | 15 | | | | | | | | | |
| OFLX | | 1 | 18 | 9 | | | | | | | | | | |
| NFLX | 6 | 15 | 6 | | 1 | | | | | | | | | |
| PPA | | | | | | 3 | 7 | 18 | | | | | | |
| NA | | | | | | | | 13 | 13 | 2 | | | | |

Fig. 5 Susceptibility distribution of clinically isolated *P. vulgaris* to BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA and NA

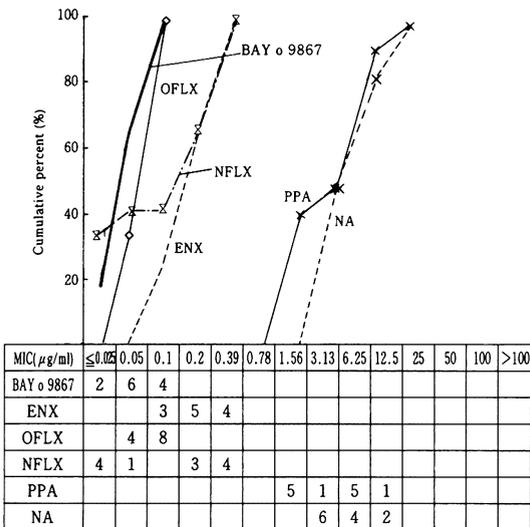
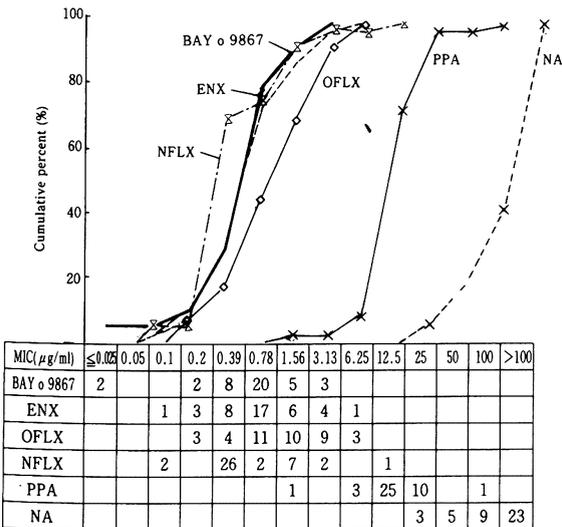


Fig. 6 Susceptibility distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* to BAY o 9867, ENX, OFLX, NFLX, PPA and NA



BAY o 9867 の抗菌力は、*S. aureus* では OFLX より、*P. mirabilis* および *P. aeruginosa* では NFLX より、いずれも約 1 管劣る成績であるが、他の菌種に於ては、比較した 6 抗菌薬の中で最もすぐれる成績であった。

II. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

1982年9月より1984年9月の間に、多根病院内科および和泉市立病院内科に入院あるいは通院した急性咽頭炎1例、急性気管支炎3例、慢性気管支炎（急性増悪）3例、感染を伴った気管支喘息3例、感染を伴った気管支拡張症7例、肺炎7例、肺結核1例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎2例、計28例にBAY o 9867を投与し、有効性と安全性を検討した。Table 1にBAY o 9867投与対象、基礎疾患・合併症、原因菌、BAY o 9867投与量を一括表示した。BAY o 9867の投与量は、呼吸器感染症に於ては1回200~400 mg 宛、1日2~4回、尿路感染症に於ては、1回100 mg 宛、1日2回経口投与した。なお、1日2回投与の場合は、朝食後および夕食後に、1日3回投与の場合は、朝・昼・夕各食後に、1日4回投与の場合は、毎食後と就寝前に、それぞれ服用させた。

治療効果の判定に際して、BAY o 9867投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、BAY o 9867投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、BAY o 9867投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、BAY o 9867投与後症状の改善傾向を認めた場合あるいはBAY o 9867投与により明らかに症状の改善を認めてもBAY o 9867投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効、BAY o 9867投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。

臨床効果の判定と平行して、BAY o 9867投与前後の原因菌の消長を基にして、細菌学的効果の判定を実施した。

一方、BAY o 9867の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行うとともに、BAY o 9867投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を可能な限り実施した。

2. 成績

BAY o 9867投与28例の治療成績をTable 1に一括表示した。症例4は治療5日目で降受診せず経過不明のため脱落例とした。また、症例25は肺炎の診断の下にBAY o 9867投与を開始したが肺結核と判明したため効果判定より除外した。これら2例を除いた26例の臨床効果は著効2例、有効17例、やや有効2例、無効5例であり、細菌学的には、菌消失13例、部分消失2例、菌交代2例、不変3例、不明6例の効果が認められた。

Table 1 Clinical results with BAY o 9867 therapy

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Underlying diseases and/or complications | Causative organism | Medication | Clinical effect | Bact. effect | Side effect |
|----------|---------|---|--|--|--|-----------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 54 F | Acute pharyngitis | DM, Hypertention | ? | 200 mg × 4 7 days | good | ? | — |
| 2 | 37 M | Acute bronchitis Acute pharyngitis | | <i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> | 200 mg × 4 7 days | good | eradicated | — |
| 3 | 47 F | Acute bronchitis | | <i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> | 400 mg × 2 14 days | poor | eradicated | — |
| 4 | 18 F | Acute bronchitis | | <i>S. aureus</i> | 400 mg × 2 5-11 days | drop out | drop out | drop out |
| 5 | 73 M | Chronic bronchitis Acute pharyngitis | Pulm. emphysema | <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | 200 mg × 4 14 days | poor | persisted | — |
| 6 | 74 M | Chronic bronchitis Chronic pneumonia | DM, Hypertension | <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> | 200 mg × 4 21 days | fair | persisted eradicated | — |
| 7 | 75 M | Chronic bronchitis | DM, Hypertension | ? | 400 mg × 2 14 days | good | ? | — |
| 8 | 66 M | Infected bronchial asthma | DM | <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | 200 mg × 3 3 days | good | ? | — |
| 9 | 73 M | Infected bronchial asthma | Old pulm. tbc. | <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | 200 mg × 3 7 days | good | eradicated | — |
| 10 | 51 F | Infected bronchial asthma | | <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> | 200 mg × 2 19 days | good | eradicated | — |
| 11 | 63 F | Infected bronchiectasis | Hypertension | <i>S. aureus</i> | 200 mg × 3 28 days | fair | persisted | — |
| 12 | 35 M | Infected bronchiectasis | | <i>P. aeruginosa</i> | 200 mg × 3 7 days | good | eradicated | — |
| 13 | 46 F | Infected bronchiectasis | | <i>S. aureus</i> | 400 mg × 2 21 days | good | eradicated | — |
| 14 | 57 F | Infected bronchiectasis | Hypertension | <i>H. influenzae</i> | 400 mg × 2 14 days | excellent | changed (<i>S. pneum.</i>) | — |
| 15 | 71 F | Infected bronchiectasis | | <i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i> | 400 mg × 2 49 days | good | eradicated | — |
| 16 | 63 F | Infected bronchiectasis | Hypertension | <i>E. cloacae</i> | 400 mg × 2 11 days | excellent | eradicated | — |
| 17 | 46 F | Infected bronchiectasis | | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | 400 mg × 2 21 days | good | persisted eradicated | — |
| 18 | 27 F | Pneumonia | | <i>H. influenzae</i> | 200 mg × 3 4 days | poor | ? | — |
| 19 | 56 F | Pneumonia | DM | ? | 200 mg × 3 7 days | poor | ? | — |
| 20 | 49 M | Pneumonia | Old pulm. tbc. | <i>S. pneumoniae</i> | 200 mg × 3 14 days | good | persisted | — |
| 21 | 70 M | Pneumonia | Bronchiectasis | <i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> | 200 mg × 3 16 days | good | eradicated | — |
| 22 | 65 F | Pneumonia | Middle lobe synd. | ? | 200 mg × 3 11 days | good | ? | — |
| 23 | 62 M | Pneumonia | Hypertension | <i>H. influenzae</i> | 400 mg × 2 12 days | good | eradicated | — |
| 24 | 86 M | Pneumonia | Old pulm. tbc. | <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> | 400 mg × 2 14 days | good | eradicated | — |
| 25 | 18 F | Pulmonary tbc. | | | 200 mg × 3 4 days 200 mg × 4 5 days | excluded | excluded | — |
| 26 | 64 F | Acute cystitis | Hypertension, Liver cirrhosis | <i>E. coli</i> | 100 mg × 2 7 days | good | eradicated | Epigastric fullness, Anorexia |
| 27 | 79 M | Chronic cystitis | Cerebral infarct. | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> | 100 mg × 2 35 days | good | eradicated | — |
| 28 | 80 M | Chronic cystitis | Cerebral infarct. | <i>P. aeruginosa</i> | 100 mg × 2 18 days | poor | superinf. (<i>S. marces.</i>) | — |

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1. 54歳、女、急性咽頭炎

3～4日前より咽頭痛、咳嗽を訴え、咽頭発赤を認めた。BAY o 9867 投与により3日後には症状消失した。

症例2. 37歳、男、急性気管支炎兼急性咽頭炎

かなり以前から咳嗽、喀痰が持続し、数日前から頭痛も加わった。膿性痰から *S. aureus* と *E. cloacae* を分離。BAY o 9867 投与により咳嗽、喀痰消失した。

症例3. 47歳、女、急性気管支炎

約3ヶ月前、感冒に罹患後咳嗽、膿性痰持続、喀痰から *S. aureus* と *E. cloacae* を分離した。BAY o 9867 投与により除菌が認められたが、臨床症状の改善は少なく、臨床的には無効と判定した。

症例4. 18歳、女、急性気管支炎

約2ヶ月前から咳嗽持続し、時々喀痰を訴えていたが、2～3日前から症状増悪、黄色膿性痰を喀出するようになった。BAY o 9867 投与5日目には喀痰はやや減少したが、その後受診せず、経過不明のため脱落例とした。

症例5. 73歳、男、慢性気管支炎急性増悪兼急性咽頭炎

慢性気管支炎コントロール中、数日前から喀痰増加、呼吸困難増強、喀痰より *S. aureus* と *K. pneumoniae* を分離した。BAY o 9867 投与により喀痰量はやや減少したが性状不変、無効と判定、喀痰中 *S. aureus* と *K. pneumoniae* も残存した。

症例6. 74歳、男、慢性気管支炎急性増悪

かなり以前から糖尿病、高血圧症のコントロール中の患者、長期にわたり咳嗽、喀痰を訴えていたが、約3週間前から時々37.4℃内外の発熱、膿性痰を訴えるようになった。喀痰より *S. pneumoniae* と *S. aureus* を分離した。BAY o 9867 1回200 mg 宛1日4回の投与を行ない、発熱は消失し、喀痰はやや減少したが喀痰性状は不変、やや有効と判定した。なお、喀痰中の *S. aureus* は消失したが、*S. pneumoniae* は残存した。

症例7. 75歳、男、慢性気管支炎急性増悪

症例6と同一患者。上記の約10ヶ月後、発熱、膿性痰増加あり、BAY o 9867 1回400 mg 宛1日2回投与を行なったところ、解熱、咳嗽、喀痰の消失を認めた。

症例8. 66歳、男、感染を伴った気管支喘息

気管支喘息コントロール中、発熱、膿性痰増加をみた。BAY o 9867 投与により解熱、喀痰は非膿性化した。BAY o 9867 投与前、喀痰より *S. aureus* と *K. pneumoniae* を分離したがBAY o 9867 投与後の細菌検査を実施し得ず細菌学的効果は判定し得なかった。

症例9. 73歳、男、感染を伴った気管支喘息

気管支喘息コントロール中、約2週間前から粘膿性痰

の増量を認めた。BAY o 9867 投与により感染症状は消失し、喀痰中の *S. aureus*、*K. pneumoniae* も消失した。

症例10. 51歳、女、感染を伴った気管支喘息

7～8年前から気管支喘息持続、Prednisolone 1日10 mg 継続投与中、約50日前から咳嗽増強、膿性痰増加、それに伴い喘息発作も頻発するようになった。Cefaclor 1日1 g の経口投与を行ったが無効、BAY o 9867、200 mg 宛1日2回投与により膿性痰消失し、喀痰中の *S. aureus* と *H. influenzae* も消失した。

症例11. 63歳、女、感染を伴った気管支拡張症

気管支拡張症、高血圧症コントロール中、膿性痰増加のためBAY o 9867 を投与した。症状の改善を認めず、喀痰中 *S. aureus* も不変に終わった。

症例12. 35歳、男、感染を伴った気管支拡張症

小児期より気管支拡張症あり、呼吸困難が続いていた。約10日前から、咳嗽、膿性痰の増加、2日前より発熱を来し受診した。BAY o 9867 投与により解熱、咳嗽、喀痰の減少、喀痰も非膿性化し、喀痰中 *P. aeruginosa* も消失した。

症例13. 46歳、女、感染を伴った気管支拡張症

咳嗽、喀痰を反復している患者、約1ヶ月前から膿性痰持続のためBAY o 9867 投与、喀痰は減少、非膿性化し、喀痰中の *S. aureus* も消失した。

症例14. 57歳、女、感染を伴った気管支拡張症

気管支拡張症、高血圧症管理中、約10日前から感冒に引続いて膿性痰が増加した。BAY o 9867 投与によりきわめて速やかに症状の消失をみた。喀痰中の *H. influenzae* は消失したが、代って *S. pneumoniae* を分離するようになった。しかし、*S. pneumoniae* 分離時にも感染症状の増悪は認められなかった。

症例15. 71歳、女、感染を伴った気管支拡張症

両側肺下葉を中心に広範囲に気管支拡張を認め、膿性痰が持続し、喀痰より常に *E. cloacae* を分離しており、Ampicillin、Gentamicin などの投与によっても症状の改善を認めなかった患者である。BAY o 9867 投与により喀痰量減少し、喀痰性状も粘膿性と改善が認められ、喀痰中の *S. aureus*、*E. cloacae* も消失した。

症例16. 63歳、女、感染を伴った気管支拡張症

症例11と同一患者。数日前から38℃内外の発熱、咳嗽、膿性痰増加、喀痰より *E. cloacae* を分離。BAY o 9867 投与により劇的に感染症状は消失し、*E. cloacae* も消失した。

症例17. 46歳、女、感染を伴った気管支拡張症

症例13と同一患者。前回BAY o 9867 の投与中止約3ヶ月後に咳嗽、膿性痰増加し、喀痰より *S. aureus* と *P. aeruginosa* を分離した。BAY o 9867 投与により感染

症状消失，喀痰中 *P. aeruginosa* は消失したが，*S. aureus* は残存した。

症例18. 27歳，女，肺炎

約2週間前から咳嗽持続，近医に気管支炎と診断され投薬を受け咳嗽はやや軽快したが，3日前より38℃内外の発熱，膿性痰喀出をみるようになり受診した。胸部レ線像で左S-8領域に異常陰影を認めて肺炎と診断し，BAY o 9867を投与したが，発熱持続，無効と判断した。BAY o 9867投与前，喀痰より *H. influenzae* を分離，BAY o 9867中止後の喀痰細菌検査は実施し得ず，細菌学的効果は不明に終わった。寒冷凝集反応，マイコプラズマ抗体の上昇は認められなかった。

症例19. 56歳，女，肺炎

糖尿病コントロール中，悪寒，咳嗽，喀痰出現，胸部レ線像で，左S-8，9領域に肺炎陰影を認め，BAY o 9867を1週間投与したが胸部レ線所見の改善なく，無効と判定，Erythromycin投与に変更し軽快した。本症例も寒冷凝集反応，マイコプラズマ抗体の上昇は認められなかった。起炎菌も不明であった。

症例20. 49歳，男，肺炎

陳旧性肺結核を有する患者，2～3日前から発熱，咳嗽，喀痰，左胸痛を訴え，胸部レ線像で左中下野に肺炎陰影を認めた。BAY o 9867投与により臨床症状軽快し，異常レ線陰影も消失した。なお，喀痰中 *S. pneumoniae* は残存した。

症例21. 70歳，男，肺炎

気管支拡張症を基礎疾患として有する患者，約2週間前から発熱，咳嗽持続，近医治療を受けたが軽快せず受診した。ペニシリン系，セフェム系抗生剤にアレルギー既往を有し，入院後Cefmetazoleの投与を開始したが発疹出現のため1回で中止，BAY o 9867投与に変更した。BAY o 9867投与により解熱，喀痰消失，右下肺野の異常陰影も消失した。

症例22. 65歳，女，肺炎

約1週間前から右胸痛，続いて発熱，咳嗽出現し，右中葉に一致して肺炎陰影を認めた。BAY o 9867投与により解熱，異常陰影も吸収した。

症例23. 62歳，男，肺炎

約3ヶ月前，飲酒後交通事故で某院に入院，脳神経学的に異常なく，咳嗽，喀痰，左胸痛を訴えるようになり当科へ転院した。発熱はなかったが左下肺野の異常陰影と胸水貯留を認め，BAY o 9867投与により急速に症状軽快し，胸部異常陰影も消失した。喀痰中 *H. influenzae* も消失した。

症例24. 86歳，男，肺炎

約1週間前から微熱，2日前から悪寒を伴う38℃内外

の発熱，咳嗽，膿性痰を訴えて入院した。入院時，発熱は37.3℃内外に低下していたが，胸部レ線像で左肺下野に肺炎陰影を認め，Oxacillin + Ampicillinを6日間投与したが無効，Cefmetazoleの投与に変更したところ，翌日から全身に発疹出現のため中止した。胸部異常陰影持続のためBAY o 9867投与を実施し，症状軽快，胸部異常陰影もかなり吸収し，喀痰中 *K. pneumoniae* も消失した。

症例25. 18歳，女，肺結核

約1ヶ月前から咳嗽出現，37.5℃内外の発熱持続し左中肺野に異常陰影を認め，肺炎との診断の下にBAY o 9867 1日600 mg 3日，さらに1日800 mg 5日間投与したが症状の改善なく，喀痰より結核菌を検出したため，抗結核治療に変更した。BAY o 9867の効果判定からは除外した。

症例26. 64歳，女，急性膀胱炎

肝硬変症，高血圧症治療中，悪寒，頻尿を訴え，膿尿，細菌尿 (*E. coli*, 10^6 cells/ml) を認めた。BAY o 9867投与により症状は急速に軽快，膿尿，細菌尿も消失した。なお，本症例ではBAY o 9867投与開始3日後より軽度の上腹部膨満感と食欲不振が出現したが，服薬継続は可能であった。BAY o 9867投与終了後間もなくこれらの症状は軽快した。

症例27. 79歳，男，慢性膀胱炎

脳梗塞にて尿道カテーテル留置中の患者。尿路感染を合併し，*P. aeruginosa*, *S. marcescens*などの感染を反復していた。膿尿悪化し，細菌尿 (*P. aeruginosa*, *E. faecalis* ともに 10^6 cells/ml) を認めたためMinocycline投与したが無効，BAY o 9867投与に変更し，膿尿，細菌尿ともに消失をみた。

症例28. 80歳，男，慢性膀胱炎

脳梗塞にて尿道カテーテル留置中の患者。尿路感染を反復，今回は約2週間前から37.8℃内外の発熱，膿尿，細菌尿 (*P. aeruginosa* 10^5 cells/ml) 持続，BAY o 9867投与により症状に変化なく，尿中細菌は *P. aeruginosa* から *S. marcescens* に交代が認められた。

以上28例中，効果判定を実施した26例の臨床効果を疾患別に集計すると，Table 2に示したとおりであり，呼吸器感染症では23例中著効2例，有効15例，やや有効2例，無効4例，著効と有効を合わせた有効率は73.9%であった。一方，尿路感染症3例では，有効2例，無効1例の臨床効果が認められた。

呼吸器感染症に於て，BAY o 9867の1回投与量を1回200 mg (1日2～4回投与)とした場合と，1回400 mg (1日2回投与)とした場合の2群に分けて臨床効果を比較すると，Table 3に示すように，1回投与量

Table 2 Summary of clinical efficacy

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Total |
|---------------------------|-----------|------|------|------|-------|
| Acute pharyngitis | | 1 | | | 1 |
| Acute bronchitis | | 1 | | 1 | 2 |
| Chronic bronchitis | | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Infected bronchial asthma | | 3 | | | 3 |
| Infected bronchiectasis | 2 | 4 | 1 | | 7 |
| Pneumonia | | 5 | | 2 | 7 |
| Sub total | 2 | 15 | 2 | 4 | 23 |
| | (73.9%) | | | | |
| Acute cystitis | | 1 | | | 1 |
| Chronic cystitis | | 1 | | 1 | 2 |
| Total | 2 | 17 | 2 | 5 | 26 |
| | (73.1%) | | | | |

Table 3 Clinical efficacy classified by a dose

— 200mg (2 times~4 times a day) —

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Total |
|---------------------------|-----------|------|------|------|-------|
| Acute pharyngitis | | 1 | | | 1 |
| Acute bronchitis | | 1 | | | 1 |
| Chronic bronchitis | | | 1 | 1 | 2 |
| Infected bronchial asthma | | 3 | | | 3 |
| Infected bronchiectasis | | 1 | 1 | | 2 |
| Pneumonia | | 3 | | 2 | 5 |
| Total | | 9 | 2 | 3 | 14 |
| | (64.3%) | | | | |

— 400mg (2 times a day) —

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Total |
|-------------------------|-----------|------|------|------|-------|
| Acute bronchitis | | | | 1 | 1 |
| Chronic bronchitis | | 1 | | | 1 |
| Infected bronchiectasis | 2 | 3 | | | 5 |
| Pneumonia | | 2 | | | 2 |
| Total | 2 | 6 | | 1 | 9 |
| | (88.9%) | | | | |

200 mg の場合は14例中著効0, 有効9例, やや有効2例, 無効3例 (有効率64.3%) であるのに対して, 1回投与量400 mg の場合は9例中著効2例, 有効6例, 無効1例 (有効率88.9%) と, より良い臨床成績を示すことが認められた。

BAY o 9867 の安全性を検討する目的で実施した BAY o 9867 投与前後の臨床検査成績は, Table 4 に示したとおり, BAY o 9867 投与に関連した臨床検査値の

異常化はまったく認められなかった。

また, 症例26に於て, 軽度の上腹部膨満感, 食欲不振の訴えがあった以外, BAY o 9867 投与に伴う異常反応は認められなかった。

Ⅲ. 総括ならびに考察

BAY o 9867 は西ドイツ・バイエル社に於て合成されたキノリンカルボン酸系抗菌剤であり, 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抗菌力を示

Table 4 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867

| Case No. | Before or After | RBC × 10 ⁴ | Hb g/dl | WBC | GOT (IU) | GPT (IU) | ALP (K-A) | BUN (mg/dl) | Creat. (mg/dl) |
|----------|-----------------|-----------------------|---------|-------|----------|----------|-----------|-------------|----------------|
| 1 | Before | — | — | 6700 | — | — | — | 12 | 0.7 |
| | After | 500 | 14.7 | 5200 | 19 | 10 | 8.6 | 14 | 0.8 |
| 2 | Before | 542 | 17.4 | 5800 | 13 | 6 | 6.3 | 11 | 1.0 |
| | After | 539 | 17.3 | 6500 | 16 | 12 | 6.2 | 9 | 0.9 |
| 3 | Before | 445 | 14.1 | 5000 | 11 | 6 | 5.1 | — | — |
| | After | 457 | 14.7 | 3800 | 14 | 8 | 5.2 | 10 | 0.6 |
| 4 | Before | 455 | 13.1 | 8200 | 8 | 6 | 9.2 | 9 | 0.6 |
| | After | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5 | Before | 469 | 14.7 | 5900 | 32 | 14 | 6.0 | 15 | 1.4 |
| | During | 495 | 15.3 | 5200 | 20 | 10 | 5.3 | 23 | 1.3 |
| 6 | Before | 519 | 15.7 | 7500 | 16 | 5 | 5.4 | 22 | 1.6 |
| | During | 477 | 14.1 | 9900 | 14 | 6 | 5.9 | 23 | 1.7 |
| 7 | Before | 487 | 14.0 | 9200 | 17 | 8 | 6.6 | 24 | 1.6 |
| | After | 463 | 13.7 | 7300 | 20 | 12 | 5.9 | 25 | 1.6 |
| 8 | Before | 459 | 14.4 | 5100 | 28 | 18 | 5.2 | 25 | 1.3 |
| | After | 451 | 14.0 | 4700 | 22 | 15 | 4.6 | 23 | 1.1 |
| 9 | Before | 440 | 13.9 | 7200 | 22 | 12 | 8.3 | 13 | 0.9 |
| | After | 433 | 13.2 | 6300 | 29 | 11 | 7.7 | 11 | 1.0 |
| 10 | Before | 442 | 13.9 | 12400 | 13 | 9 | 6.0 | 17 | 0.7 |
| | After | 460 | 13.9 | 6300 | 15 | 9 | — | 13 | 0.8 |
| 11 | Before | 465 | 12.5 | 6400 | 25 | 17 | 9.2 | 10 | 0.8 |
| | After | 463 | 13.4 | 7100 | 20 | 12 | 9.6 | 9 | 0.6 |
| 12 | Before | 521 | 15.1 | 11500 | 12 | 9 | 6.1 | 10 | 0.7 |
| | After | 575 | 16.5 | 12700 | 11 | 8 | 6.4 | 12 | 0.6 |
| 13 | Before | 469 | 13.8 | 8200 | 22 | 17 | 6.8 | 10 | 1.6 |
| | During | 486 | 13.9 | 6100 | 23 | 16 | 6.4 | 15 | 0.5 |
| 14 | Before | — | — | — | 28 | 20 | 10.8 | 12 | 0.6 |
| | After | 462 | 13.5 | 7100 | 32 | 25 | 10.4 | 14 | 0.7 |
| 15 | Before | 445 | 12.2 | 7100 | 12 | 5 | 10.5 | 8 | 0.8 |
| | After | 444 | 12.0 | 8300 | 17 | 8 | 9.4 | 10 | 0.8 |
| 16 | Before | — | — | — | 22 | 12 | 8.6 | 16 | 0.6 |
| | After | 439 | 12.3 | 6200 | 23 | 15 | 8.1 | 12 | 0.7 |
| 17 | Before | 460 | 13.4 | 7900 | 16 | 11 | 7.2 | 11 | 0.6 |
| | After | 492 | 14.3 | 5000 | 25 | 21 | 7.7 | 13 | 0.5 |
| 18 | Before | 518 | 14.0 | 9500 | 50 | 84 | 7.4 | 8 | 0.6 |
| | After | — | — | — | 23 | 39 | 8.3 | — | — |
| 19 | Before | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | After | 407 | 11.4 | 6300 | 19 | 13 | 14.3 | 10 | 0.7 |
| 20 | Before | 504 | 16.8 | 14400 | 13 | 6 | 8.5 | 9 | 0.7 |
| | After | 585 | 17.5 | 9200 | 16 | 7 | 7.3 | 9 | 0.6 |
| 21 | Before | 408 | 13.0 | 9900 | 23 | 9 | 8.6 | 10 | 0.9 |
| | After | 414 | 12.8 | 7800 | 19 | 7 | 8.0 | 11 | 1.0 |
| 22 | Before | 372 | 11.5 | 8800 | 11 | 6 | 5.3 | 23 | 0.8 |
| | After | 384 | 11.9 | 6700 | 14 | 7 | 5.9 | 23 | 0.8 |
| 23 | Before | 455 | 14.1 | 10100 | 25 | 17 | 10.1 | 11 | 0.8 |
| | After | 499 | 15.3 | 6600 | 18 | 11 | 9.5 | 24 | 0.8 |
| 24 | Before | 446 | 11.5 | 5900 | 32 | 15 | 14.0 | — | — |
| | After | 413 | 10.9 | 5900 | 35 | 17 | 14.6 | — | — |
| 25 | Before | 468 | 14.0 | 7600 | 18 | 10 | 7.2 | 8 | 0.6 |
| | After | 426 | 12.3 | 8300 | 15 | 8 | 7.1 | 9 | 0.6 |
| 26 | Before | 358 | 12.2 | 8100 | 53 | 32 | 9.1 | 12 | 0.8 |
| | After | 353 | 12.2 | 4400 | 43 | 26 | 8.3 | 11 | 0.7 |
| 27 | Before | 371 | 11.8 | 6100 | 13 | 4 | 7.2 | 7 | 0.8 |
| | After | 362 | 12.0 | 13200 | 18 | 10 | 5.8 | 8 | 0.9 |
| 28 | Before | 200 | 7.7 | 3200 | 8 | 5 | 5.9 | 18 | 0.6 |
| | After | 234 | 8.5 | 5500 | 8 | 7 | 5.6 | 17 | 0.6 |

し、その作用は殺菌的であることが認められている^{1,2)}。

今回検討した臨床分離菌の感受性をみても、感受性測定を実施した178株は、すべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下のBAY o 9867により発育が阻止され、ENX, OFLX, NFLX, PPA, NAと比較して、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*ではBAY o 9867の抗菌力が最も強い抗菌力を示し、*S. aureus*ではOFLXに次いで、*P. mirabilis*と*P. aeruginosa*ではNFLXに次いで強い抗菌力を示すことが認められた。

呼吸器感染症25例には1日400~800 mg、尿路感染症3例には1日200 mgのBAY o 9867を投与した。呼吸器感染症25例中、経過不明の1例を脱落とし、治療開始後肺結核と判明した1例を効果判定より除外した。この2例を除いた23例の呼吸器感染症に対するBAY o 9867の臨床効果は著効2例、有効15例、有効率73.9%とかなりすぐれた臨床効果が認められた。呼吸器感染症のうち、起炎菌の判明したのは19例であったが、このうち11例では菌消失、2例では部分消失、1例で菌交代、2例不明の成績が認められ、当初の起炎菌が残存したのは3例と、細菌学的にもすぐれた治療効果が認められた。

症例21及び24の2例の肺炎に於ては、 β -lactam系抗生剤に対してアレルギー反応を示したが、BAY o 9867投与により副作用なく有効の成績が認められ、 β -lactam系抗生剤に対する過敏症患者に対する本薬剤の有用性を実証した。

呼吸器感染症患者のうち、BAY o 9867を1回200 mg宛、1日2~4回投与した14例での臨床効果は、著効0、有効9例、有効率64.3%であるのに対して、1回400 mg宛、1日2回投与した9例では、著効2例、有効6例、有効率88.9%とかなりすぐれた臨床効果が認められた。1回200 mg宛投与例と1回400 mg宛投与例の臨床効果を比較するのは、少数例であり、患者の背景因子も異なるので、必ずしも妥当とは言えないが、BAY o

9867経口投与時の血清中濃度があまり高値ではなく、しかも、かなり長い血中半減期を示す事実³⁾を考慮に入れた場合、投与回数を増すよりも、むしろ、1回投与量を多くすることが、臨床効果を向上させるために必要ではないかと考えられ、呼吸器感染症に対するBAY o 9867の適切な1回投与量、投与間隔について、さらに検討することが必要と考えられた。

尿路感染症3例中2例は、カテーテル留置中の患者であったが、1例のみ*S. marcescens*に菌交代を起し臨床的に無効に終わったが、他の2例は臨床的にも細菌学的にも効果が認められた。

1例に於て、BAY o 9867投与に伴い、軽度の上腹部膨満感と食欲不振が認められたが、他の症例に於ては、BAY o 9867投与に伴う異常反応は全く認められなかった。また、すべての症例に於て、BAY o 9867投与に起因した臨床検査値の異常は認められなかった。

(本論文の要旨は第32回日本化学療法学会西日本支部総会に於て発表した)

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. NEU : Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 319~326, 1984
- 3) WINGENDER, W.; K. -H. GRAEFE, W. GAU, D. FÖRSTER, D. BEERMANN & P. SCHACHT : Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and intravenous administration in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 355~359, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, MINORU YOSHIYAMA,
TETSUTO MURATA, SHINICHI TANIZAWA and KAZUO SAKAMOTO
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENJI TAKAMATSU
Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

The fundamental and clinical studies on BAY o 9867 (Ciprofloxacin), a new synthesized quinoline carboxylic acid derivative were performed and the following results were obtained. All the clinical isolates of *S. aureus* (39 strains), *E. coli* (36 strains), *K. pneumoniae* (23 strains), *P. mirabilis* (28 strains), *P. vulgaris* (12 strains), *P. aeruginosa* (40 strains) were inhibited by BAY o 9867 at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or lower concentration. The peak MICs were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *S. aureus*, ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ against *P. vulgaris* and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa*, respectively.

BAY o 9867 was administered orally to 25 patients with acute pharyngitis (1 case), acute bronchitis (3 cases), chronic bronchitis (3 cases), infected bronchial asthma (3 cases), infected bronchiectasis (7 cases), pneumonia (7 cases), pulmonary tuberculosis (1 case) at daily doses of 400 ~ 800 mg, and 3 patients with acute simple cystitis (1 case) and chronic cystitis (2 cases) at a daily dose of 200 mg for 3 ~ 49 days.

Of these patients with respiratory tract infections, 2 patients were excluded from the clinical evaluation. The clinical efficacy was "excellent" in 2, "good" in 15, "fair" in 2 and "poor" in 4, and the effective rate was 73.9%. In urinary tract infections, the clinical efficacy was "good" in 2 and "poor" in 1.

As for side effect, mild epigastric fullness and anorexia was observed in one case. No other side effect or abnormal change in laboratory examination was observed.