

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・仁保喜之

九州大学医学部第一内科, 医療技術短期大学部

新しく開発されたキノリンカルボン酸系の経口抗菌薬である BAY o 9867 (Ciprofloxacin) について、基礎的・臨床的検討を行い、つぎのような結果が得られた。

1. BAY o 9867 の臨床分離菌に対する抗菌力を接種菌量が 10^6 cells/ml のときの MIC で測定したところ、*S. aureus*, *S. faecalis* は大部分が $0.20\sim 1.56\ \mu\text{g/ml}$ であり、*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *M. morgani*, *P. aeruginosa* の殆んどが $0.39\ \mu\text{g/ml}$ 以下で *P. aeruginosa* を除いたその大部分が $0.05\ \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*Citrobacter* spp. 及び *S. marcescens* には MIC の大きいものがみられたが、いずれも $12.5\ \mu\text{g/ml}$ 以下であった。これらの抗菌力は Norfloxacin よりも 1~2 段階優れており、Pipemidic acid より 6 段階優れていた。

2. 健康成人男子 4 名に BAY o 9867 の 200 mg を空腹時に内服させたところ、血清中濃度の平均値は 1~2 時間後が $0.74\ \mu\text{g/ml}$ で、その後減少し、8 時間後が $0.19\ \mu\text{g/ml}$ であった。このときの 8 時間後までの平均累積尿中排泄率は 38% であった。

3. 呼吸器感染症 9 例、尿路感染症 11 例、腸管感染症 4 例、胆道感染症 1 例の計 25 例に BAY o 9867 を 1 日 0.3~0.6 g, 4~63 日間使用したところ、著効 12 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率 88% であった。副作用としては何ら認められなかったが、GOT, GPT の上昇が 2 例、ALP 上昇が 1 例、血小板減少が 1 例に認められた。

新しく開発されたキノリンカルボン酸系の経口用合成抗菌薬である BAY o 9867 (Ciprofloxacin, 以下 BAY と略) は Fig. 1 に示すように、Norfloxacin (NFLX) に非常に類似した構造のものであるが、1 位に cyclopropyl 基という特別の形のものが入っている^{1,2)}。同時に、6 位にフッ素が入っていることから、従来のこの系統の薬剤、とくに Pipemidic acid (PPA) などにはない抗菌力の改善がなされ、嫌気性菌を含むグラム陽性及び陰性菌に対して幅広く強力な抗菌力を有しているといわれている^{1,3-7)}。また、これまでのこの系統のものとは異って水によく溶けるのが特長で¹⁾、腸管からの吸収もよく、組織移行も良好で、24 時間尿中回収率も約 40% といわれている^{1,8,9)}。

そこで、われわれも BAY の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、健康成人に投与したときの血清中 BAY 濃度及び尿中排泄率を測定した。さらに、各種の内科領域の感染症治療に BAY を使用し、その臨床効果と副作用の有無を検討したので報告する。

I. 材料及び方法

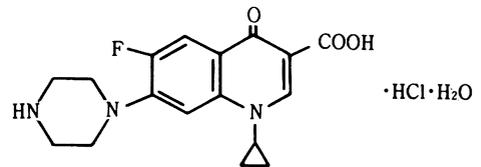
1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和 58 年 3 月から昭和 59 年 6 月までの間に分離された *S. aureus* 27 株、*S. faecalis* 26 株、*E. coli* 24 株、*K.*

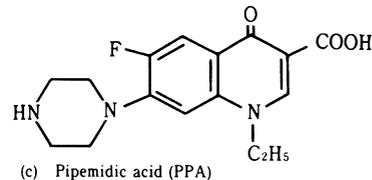
pneumoniae 22 株、*K. oxytoca* 5 株、*E. cloacae* 22 株、*E. aerogenes* 8 株、*S. marcescens* 28 株、*P. mirabilis* 10 株、*P. vulgaris* 13 株、*M. morgani* 7 株、*Citrobacter* spp. 24 株、*P. aeruginosa* 27 株について、日本化学療法学会標準法に

Fig. 1 Chemical structures of BAY o 9867, NFLX and PPA

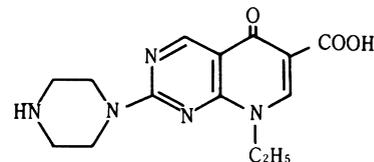
(a) BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



(b) Norfloxacin (NFLX)



(c) Pipemidic acid (PPA)



準じて BAY 及び対照薬としての NFLX と PPA の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。これらの薬剤の標準溶液の調製には、BAY はそのまま滅菌蒸留水で 1 mg/ml 溶液を作製したが、NFLX 及び PPA は 0.1 N NaOH 溶液で約 10 mg/ml になるように溶解したのち、滅菌蒸留水で 1 mg/ml になるように希釈した。なお、測定培地にはミューラーヒントン寒天培地 (BBL) を使用し、接種菌液には感受性測定用ブイオン (日水) による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈したもの (inoculum size: 10^6 cells/ml と表示) を用いた。

2. 血清中濃度と尿中排泄量測定

30才から37才までの、身長163~171 cm (平均168 cm)、体重54~72 kg (平均61 kg)、体表面積1.57~1.83 m² (平均1.68 m²) の健康成人男子4名に、BAY の200 mg を空腹時に1回服用したときの血清中濃度と尿中排泄量を測定した。

早朝空腹時に BAY の 200 mg を少量の水で服用し、服用前、服用後 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 時間にそれぞれ約 5 ml 採血し、凝固したのち血清を分離した。また同時に、内服前、内服後 2, 4, 6, 8 時間に全尿を排出させ、その尿量を測定したのち、その一部を採取した。これらの血清及び尿は -70℃ に保存した。

血清中及び尿中の BAY 濃度測定は *E. coli* Kp 株を檢定菌とする薄層カップ法によった。すなわち、*E. coli* Kp 株をハートインフュージョンブイオン (日水) で一夜増菌培養したものを 0.2% の割合に含んだ感性ディスク用培地—N (日水) を測定培地とした。標準液の作成には、血清中濃度測定時はコンセーラ (日水) を、尿中濃度測定時は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いた。なお、血清はコンセーラで 2 倍に、尿は緩衝液で 100~200 倍に希釈して測定した。

得られた BAY の血清中濃度推移については、one compartment open model による各種薬動学的係数を最小二乗法により算出した。

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科及び関連病院内科の入院及び外来患者の扁桃炎及び咽頭炎 4 例、気管支炎及び細気管支炎 5 例、腎盂腎炎 2 例、膀胱炎 9 例、腸管感染症 4 例、肝膿瘍 1 例の計 25 例に、BAY を 1 日 0.3~0.6 g、4~63 日間投与したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。

BAY の投与方法は 1 回 100 mg あるいは 200 mg を 1 日 3 回、食後に服薬させるのを原則としたが、1 回 100 mg の場合に、ときに就眠前を追加して 1 日 4 回とした。

臨床効果の判定は、自覚症状および炎症局所所見の改善と検査成績の正常化などにより総合的に判定した。す

なわち、自覚症状の改善とともに、咽頭や胸写所見、膿尿所見などの炎症局所所見の改善とともに、CRP の陰性化、赤沈値の正常化、白血球増多の改善、起炎菌の消失などがみられたときに「有効」とし、とくに 1 週間以内に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や局所所見の改善がみられても不完全であったり、検査成績の完全な正常化がみられなかったとき、あるいは薬剤の中止により再燃がみられたときに「やや有効」とした。これらの自覚症状や炎症局所所見、検査成績の改善が認められなかったとき「無効」とした。また、起炎菌の消長については、「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」といった細菌学的効果を別個に判定した。この際、起炎菌を明らかにできなかったものやその後の推移の不明確であったものは「不明」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞き、薬剤投与による胃腸症状の出現などを問い正した。同時に、血液学的検査や生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、BAY の MIC を測定するとともに、同時に測定した NFLX および PPA の MIC と比較した。

S. aureus 27 株では、Table 1 のように、BAY はすべてが 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、その大部分が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力であった。NFLX は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAY の方が 1 段階優れていた。PPA は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ で、その多くが 50 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAY の方が 6~7 段階優れていた。

S. faecalis 26 株では、Table 2 のように、BAY はすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、大部分が 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その多くが 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAY の方が 2 段階優れていた。PPA は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下はなく、大部分が 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、BAY の方が 7 段階近く優れていた。

E. coli 24 株では、Table 3 のように、BAY はすべて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と非常に優れた抗菌力であった。NFLX はすべて 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その多くは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAY の方が 1 段階優れていた。PPA は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、大部分が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAY の方が 5 段階優れていた。

K. pneumoniae 22 株では、Table 4 のように、BAY はすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 20 株、91% で、その大部分は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れていた。

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY			2 (7.4)	19 (77.8)	6 (100)								
NFLX				1 (3.7)	10 (40.7)	16 (100)							
PPA									2 (7.4)	6 (29.6)	18 (96.3)	1 (100)	

() : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* (26 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY		1 (3.8)		3 (15.4)	13 (65.4)	8 (96.2)	1 (100)						
NFLX			1 (3.8)		3 (15.4)	5 (34.6)	14 (88.5)	2 (96.2)	1 (100)				
PPA											3 (11.5)	10 (50.0)	13 (100)

() : Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (24 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	24 (100)												
NFLX	6 (25.0)	16 (91.7)	2 (100)										
PPA					2 (8.3)	20 (91.7)	2 (100)						

() : Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (22 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	18 (81.8)	2 (90.9)		1 (95.5)			1 (100)						
NFLX		3 (13.6)	14 (77.3)	3 (90.9)			1 (95.5)				1 (100)		
PPA						5 (22.7)	15 (90.9)			1 (95.5)			1 (100)

() : Cumulative percent

NFLXは50 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除くと3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、0.10~0.39 $\mu\text{g/ml}$ が20株、91%で、BAYの方が2段階優れていた。PPAは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ が20株、91%で、25 $\mu\text{g/ml}$ 、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が各1株認められ、BAYの方が6段階優れていた。

K. oxytoca 5株では、Table 5のように、BAYはすべて0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。NFLXはすべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、BAYの方が1段階優れていた。PPAはすべてが1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、BAYの方が5段階優れていた。

E. cloacae 22株では、Table 6のように、BAYは6.25 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除いた21株、96%が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、しかも、16株、73%は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れていた。NFLXは21株、96%が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、17株、77%は0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ であったが、50 $\mu\text{g/ml}$ のものが1株認められた。そこでBAYの方が2~3段階優れていた。PPAは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ が17株、77%であったが、100 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上のものが2株もあり、BAYの方が6段階近く優れていた。

E. aerogenes 8株では、Table 7のように、BAYはすべて0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と非常に優れていた。NFLXはすべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、6株、75%は0.10~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、BAYの方が2段階以上優れていた。PPAはすべてが1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、BAYの方が6段階近く優れていた。

S. marcescens 28株では、Table 8のように、BAYは12.5 $\mu\text{g/ml}$ までの間にすべてが幅広く分布しており、15株、54%は0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、86%のものが1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。NFLXは0.10~100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下が17株、61%であり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は24株、86%で、BAYの方が1~2段階優れていた。PPAは17株は1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、その他は25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

P. mirabilis 10株では、Table 9のように、BAYはすべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、7株は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れていた。NFLXはすべてが0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、BAYの方が1段階優れていた。PPAはすべて3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、BAYの方が6段階優れていた。

P. vulgaris 13株では、Table 10のように、BAYはすべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、そのほとんどが0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。NFLXはすべて0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、BAYの方が1段階近く優れていた。PPAはすべて0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、BAYの方が5段階優れていた。

M. morgani 7株では、Table 11のように、BAYはすべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、NFLXとはほぼ等しいものであった。PPAは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、BAYの方が

5段階優れていた。

Citrobacter spp. 24株では、Table 12のように、BAYは6.25 $\mu\text{g/ml}$ までの間にすべてが幅広く分布したが、13株、54%は0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、22株、92%は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。NFLXは25 $\mu\text{g/ml}$ までの間に分布しており、半数は0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、19株、79%が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、BAYの方が1~2段階優れていた。PPAは12株、50%が0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下が79%で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが4株も認められ、BAYよりも5段階以上劣っていた。

P. aeruginosa 27株では、Table 13のように、BAYはすべて0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、その大部分が0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ と優れていた。NFLXは0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、BAYの方が2段階近く優れていた。PPAは6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ で、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は17株、63%であり、BAYより6段階劣っていた。

2. 血清中濃度と尿中排泄率

健康成人男子4名にBAYの200 mgを空腹時に内服させたときの血清中BAY濃度及び尿中排泄量をBioassay法により測定した。

BAYの血清中濃度の経時的推移を表示したのがTable 14であるが、個人差が著明であった。すなわち、M. S., T. N.の2例では、内服後30分から血清中濃度が0.74 $\mu\text{g/ml}$ と比較的よく上昇し、1時間後には1.06~1.56 $\mu\text{g/ml}$ となり、その後は徐々に減少して8時間後が0.22~0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。J. K.例では30分後が0.15 $\mu\text{g/ml}$ にすぎず、その後の上昇もよくなく、1.5時間後に0.80 $\mu\text{g/ml}$ で、2時間後も0.79 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ等しい値が持続しており、それから下降して8時間後に0.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。M. O.例では更に吸収が遅れ、しかも低値で、2時間後にはじめて0.49 $\mu\text{g/ml}$ となり、4時間後0.53 $\mu\text{g/ml}$ の最高値にとどまり、以後は減少して8時間後が0.14 $\mu\text{g/ml}$ であった。これら4例の平均値をみると、Fig. 2でもみられるように、30分後が0.41 $\mu\text{g/ml}$ で、1時間から2時間後の間は0.74 $\mu\text{g/ml}$ といった値が持続しているようになり、その後は徐々に減少して8時間後は0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これらの成績からone compartment open modelによって得られる薬動学的係数はTable 15に示すように、 K_a , T_{max} , C_{max} の値の個人差によるバラツキが著明で、とくに K_a 値は0.27~2.83 h^{-1} と幅広く分布し、 T_{max} 値が0.94~4.09時間となっており、それぞれの平均値が1.35 h^{-1} , 2.08 h, 0.79 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、 K_{el} 値は比較的バラツキが少なく、平均値で0.31 h^{-1} で、従って $T_{1/2}$ の平均値が2.44時間であった。また、AUC

Table 5 Susceptibility of *K. oxytoca* (5 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	5 (100)												
NFLX	1 (20)	4 (100)											
PPA						5 (100)							

() : Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* (22 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	16 (72.7)	2 (81.8)	1 (86.4)	2 (95.5)				1 (100)					
NFLX		5 (22.7)	12 (77.3)		1 (81.8)	2 (90.9)	1 (95.5)				1 (100)		
PPA						8 (36.4)	9 (77.3)	1 (81.8)	1 (86.4)	1 (90.9)		1 (95.5)	1 (100)

() : Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *E. aerogenes* (8 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	8 (100)												
NFLX		1 (12.5)	3 (50.0)	2 (75.0)			2 (100)						
PPA						2 (25.0)	5 (87.5)	1 (100)					

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *S. marcescens* (28 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	4 (14.3)	11 (53.6)	2 (60.7)	1 (64.3)	3 (75.0)	3 (85.7)	2 (92.9)	1 (96.4)	1 (100)				
NFLX		1 (3.6)	10 (39.3)	6 (60.7)		1 (64.3)	4 (78.6)	1 (82.1)	1 (85.7)	2 (92.9)	1 (96.4)	1 (100)	
PPA						6 (21.4)	11 (60.7)			2 (67.9)	2 (75.0)	1 (78.6)	6 (100)

() : Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of *P. mirabilis* (10 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	7 (70.0)	3 (100)											
NFLX	1 (10.0)	7 (80.0)	2 (100)										
PPA							10 (100)						

() : Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *P. vulgaris* (13 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	11 (84.6)	2 (100)											
NFLX	6 (46.2)	5 (84.6)	2 (100)										
PPA					2 (15.4)	7 (69.2)	4 (100)						

() : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *M. morganii* (7 strains) to BAY, NFLX and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	6 (85.7)	1 (100)											
NFLX	6 (85.7)		1 (100)										
PPA						6 (85.7)	1 (100)						

() : Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (24 strains) to BAY, NFLX, and PPAInoculum size: 10⁶cells/ml

Drug	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY	9 (37.5)	4 (54.2)	4 (70.8)	1 (75.0)	4 (91.7)	1 (95.8)		1 (100)					
NFLX	1 (4.2)	7 (33.3)	4 (50.0)	2 (58.3)	2 (66.7)	2 (75.0)	1 (79.2)	4 (95.8)		1 (100)			
PPA					1 (4.2)	7 (33.3)	4 (50.0)	1 (54.2)	1 (58.3)	5 (79.2)		1 (83.3)	4 (100)

() : Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* (27 strains) to BAY, NFLX and PPA

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
BAY		2 (7.4)	15 (63.0)	9 (96.3)	1 (100)								
NFLX				6 (22.2)	14 (74.1)	6 (96.3)	1 (100)						
PPA								3 (11.1)	14 (63.0)	9 (96.3)	1 (100)		

() : Cumulative percent

は3.31~5.95, 平均4.52 h \cdot $\mu\text{g/ml}$ と比較的バラツキの少ないものであった。

このときの2時間毎の尿量, 尿中BAY濃度及び尿中排泄率を表示したのがTable 16である。尿中BAY濃度をみると, 内服時から6時間後までの尿では, 血清中濃度の上昇が遅れ, しかも低値に終わったM.O.例の最初の2時間尿が60 $\mu\text{g/ml}$ であったのを除くと, いずれも120~440 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が含まれており, 6~8時間後の尿も60~200 $\mu\text{g/ml}$ であった。同時に, 尿中排泄率を算出してみると, 最初の2時間後までに, M.O.例の2.4%という低値を除くと10~20%であり, つぎの2~4時間はいずれも10~19%と前の2時間とほぼ同程度のものが排泄されており, 4~6時間が6~10%とやや少くなり, 6~8時間は3~6%であった。そこで, 8時間後までの累積尿中排泄率は29~48%, 平均で38%とやや低値であった。4例の平均累積尿中排泄率を図示したのがFig. 3である。

3. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科及び関連病院内科の入院及び外来患者の急性扁桃炎及び咽頭炎4例, 急性気管支炎, 慢性気管支炎及び細気管支炎の急性増悪5例, 急性腎盂腎炎2例, 急性膀胱炎7例, 慢性膀胱炎2例, 急性腸炎及び大腸炎4例, 肝膿瘍1例の計25例に, BAYを使用した。症例はTable 17のように, 19才から87才の男子8例, 女子17例で, うち17例は何らかの基礎疾患を有しており, 半数の13例では感染症の難治性要因と考えられるものであった。起炎菌が明らかにできたものは, 呼吸器感染症では β -Streptococcus, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *H. influenzae*であり, 正常菌叢のものが5例と多かった。尿路感染症では*E. coli*のほか, *K. pneumoniae*が多く, その他のグラム陰性桿菌として*C. freundii*, *P. mirabilis*があり, これら桿菌と一緒に*S. faecalis*, *S. aureus*の混合感染と考えられるものが3例であった。また1例では明らかにできなかった。腸管感染症は*Salmonella*による腸炎のほ

か, *E. cloacae*が疑われたものと正常菌叢のものであった。また, 肝膿瘍は*E. aerogenes*によるものであった。各種の他の抗生剤がすでに投与されていたものが11例と多く, なかには長期間投与されて無効であったものが含まれていた。

BAYの投与量, 投与期間は1日0.3~0.6 g, 4~63日間で, 主として1日0.6 g, 5~7日間使用した。しかし, これらの中に2カ月近くも長期間使用されたものが3例も含まれた。

臨床効果は呼吸器感染症では有効7例, 無効2例, 尿路感染症では著効8例, 有効2例, やや有効1例, 腸管感染症では著効4例で, 肝膿瘍では有効であり, 全体として著効12例, 有効10例, やや有効1例, 無効2例で, 有効率は88%と優れていた。起炎菌別に臨床効果をみてみると, 呼吸器感染症では*P. aeruginosa*による気管支炎及び β -Streptococcusによる急性咽頭炎に無効であり, 尿路感染症では起炎菌を明らかにすることができなかった例のみがやや有効にとどまった。肝膿瘍例では胆汁中の*E. aerogenes*は直ちに消失し, 超音波診断による肝膿瘍の大きさも徐々に縮小し, 有効と判定して総胆管十二指腸瘻の手術時まで連用した。その他の症例は複数菌感染も含めて, いずれも有効ないし著効であった。細菌学的効果は気管支拡張症のある慢性気管支炎の急性増悪例の2例で, *E. coli*及び*P. aeruginosa*が残存したが, その他の症例では起炎菌はいずれも消失した。

副作用としては何ら認められなかった。また, BAY使用前後の臨床検査値の変動をみたのがTable 18であるが, 2例にGOT, GPTの上昇が, 他の1例にALPの軽度上昇が認められたにすぎなかった。そのほかに本剤との関連は明らかでなかったが, 1例に一過性の血小板減少が認められた。

Ⅲ. 考 察

新しく開発されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌薬であるBAYは, わが国で開発されすでに一般に使用さ

Table 14 Serum levels of BAY o 9867 after the oral administration of 200mg

Case	Age	Sex	Serum concentration of BAY o 9867 ($\mu\text{g/ml}$)								
			0 h	0.5h	0.75h	1 h	1.5h	2 h	4 h	6 h	8 h
M.S.	34	M	0	0.75	1.01	1.06	0.84	0.71	0.49	0.28	0.22
T.N.	30	M	0	0.74	1.22	1.56	1.20	0.98	0.62	0.38	0.25
J. K.	30	M	0	0.15	0.26	0.28	0.80	0.79	0.35	0.19	0.13
M.O.	37	M	0	0	0.04	0.05	0.08	0.49	0.53	0.36	0.14
Mean \pm SD			0	0.41 \pm 0.39	0.63 \pm 0.57	0.74 \pm 0.70	0.73 \pm 0.47	0.74 \pm 0.20	0.50 \pm 0.11	0.30 \pm 0.09	0.19 \pm 0.06

Table 15 Pharmacokinetic parameters of BAY o 9867 in healthy volunteers

Case	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m^2)	Ka (h^{-1})	Kel (h^{-1})	Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	T1/2 (h)	AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
M.S.	34	M	170	72	1.83	2.83	0.25	0.94	0.95	2.73	4.74
T.N.	30	M	163	54	1.57	1.78	0.31	1.19	1.26	2.26	5.95
J. K.	30	M	166	64	1.71	0.53	0.44	2.08	0.58	1.59	3.31
M.O.	37	M	171	52	1.59	0.27	0.22	4.09	0.37	3.18	4.09
Mean \pm SD			168 \pm 3.7	61 \pm 9.3	1.68 \pm 0.12	1.35 \pm 1.19	0.31 \pm 0.10	2.08 \pm 1.43	0.79 \pm 0.39	2.44 \pm 0.68	4.52 \pm 1.12

Fig. 2 Mean serum level of BAY o 9867 after the oral administration of 200mg of BAY o 9867

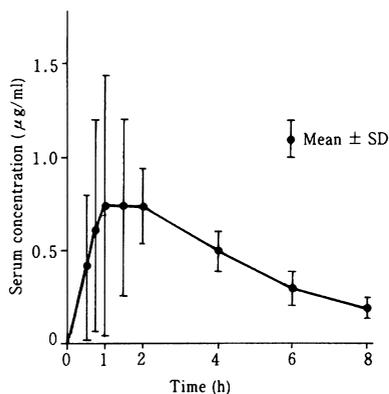


Fig. 3 Mean cumulative urinary excretion rate after the oral administration of 200mg of BAY o 9867

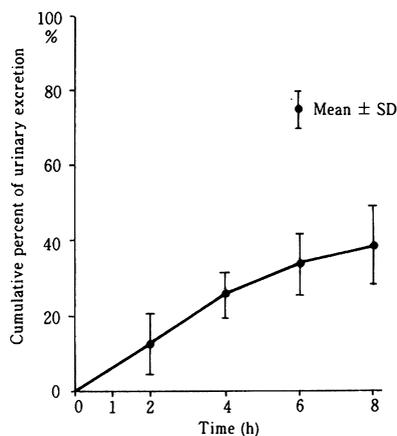


Table 16 Urinary excretions of BAY o 9867 after the oral administration of 200mg

Case	Age	Sex	0 ~ 2h			2 ~ 4h			4 ~ 6h			6 ~ 8h			Total R
			C	U	R	C	U	R	C	U	R	C	U	R	
M.S.	34	M	280	148	20.7	155	155	12.0	123	156	9.6	105	104	5.5	47.8
T.N.	30	M	420	86	18.0	435	56	12.2	300	68	10.2	200	58	5.8	46.2
J.K.	30	M	330	58	9.5	390	53	10.3	188	63	5.9	59	94	2.8	28.5
M.O.	37	M	60	80	2.4	440	84	18.5	155	86	6.7	89	74	3.3	30.9
Mean \pm SD			12.7 \pm 8.3			13.3 \pm 3.6			8.1 \pm 2.1			4.4 \pm 1.5			38.4 \pm 10.1

C : Concentration($\mu\text{g/ml}$), U : Urine volume(ml), R : Urinary excretion rate (%)

Table 17-1 Clinical results of cases treated with BAY o 9867

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Antibiotic given before	Dose of BAY o 9867	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1. M. Y.	75	F	Acute tonsillitis	Arteriosclerosis	Normal flora	—	0.6×7	Good	Unknown	—
2. T. F.	37	M	Acute tonsillitis	—	Normal flora	?	0.6×4	Good	Unknown	—
3. S. T.	56	F	Acute pharyngitis	—	Normal flora	—	0.6×5	Good	Unknown	—
4. K. M.	71	M	Acute pharyngitis	Adhesive pleuritis	<i>β-Streptococcus</i>	—	0.6×5	Poor	Unknown	—
5. C. I.	34	F	Acute bronchitis	Obesity Drug allergy	Normal flora	SBTPC 1.5×1 (Unknown)	0.6×5	Good	Unknown	—
6. M. S.	81	F	Chronic bronchiolitis (acute exacerbation)	Bronchial asthma	Normal flora	MDM 0.75×10 (Relapse)	0.6×56	Good	Unknown	—
7. M. H.	63	M	Chronic bronchitis (acute exacerbation)	Bronchiectasis Sclerotic heart disease Fatty liver	<i>E. coli</i>	FK027 0.6×28 (Poor)	0.6×63	Good	Persisted	—
8. J. K.	62	F	Chronic bronchitis (acute exacerbation)	Bronchiectasis Rheumatoid arthr.	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	CFS 1.0×7 (Relapse)	0.6×21	Good	Eradicated	—
9 J. K.	62	F	Chronic bronchitis (acute exacerbation)	Bronchiectasis Rheumatoid arthr.	<i>P. aeruginosa</i>	PPA 2.0×7 ST 1.92×14 (Poor)	0.6×14	Poor	Persisted	—
10. M. N.	23	F	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	ABPC 4.0×3 (Poor)	0.4×8	Excellent	Unknown (Eradicated)	—
11. E. K.	87	F	Acute pyelonephritis	Urine retention	<i>E. cloacae</i>	CCL 1.5×6 (Poor)	0.4×7	Excellent	Eradicated	—
12. S. M.	51	F	Acute cystitis	Duodenal ulcer	<i>E. coli</i>	—	0.3×5	Excellent	Eradicated	—
13. H. U.	71	F	Acute cystitis	Apoplexy	<i>K. pneumoniae</i>	—	0.3×5	Excellent	Eradicated	—

Table 17-2 Clinical results of cases treated with BAY o 9867

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Antibiotic given before	Dose of BAY o 9867	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
14. K. M.	19	F	Acute cystitis	Irritable colon	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	—	0.3 × 5	Excellent	Eradicated	—
15. Y. H.	40	F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i>	—	0.6 × 5	Excellent	Unknown (Eradicated)	—
16. C. H.	54	F	Acute cystitis	SLE Osteoporosis	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	—	0.6 × 5	Excellent	Eradicated	—
17. M. H.	64	F	Acute cystitis	—	<i>S. faecalis</i> <i>Klebsiella</i> spp.	—	0.6 × 8	Good	Eradicated	—
18. Y. K.	48	M	Acute cystitis	Liver cirrhosis Cholelithiasis	?	—	0.6 × 5	Fair	Unknown	—
19. T. S.	66	F	Chronic cystitis	Neurogenic disorder of bladder	<i>C. freundii</i>	—	0.6 × 7	Excellent	Eradicated	—
20. K. M.	37	M	Chronic cystitis	Neurogenic disorder of bladder, Behçet's dis.	<i>P. mirabilis</i>	AMK 0.2 × 1 GM 0.12 × 9 (Poor)	0.6 × 10	Good	Eradicated	—
21. H. T.	48	M	Acute enteritis	—	<i>S. typhimurium</i>	CTM 2.0 × 2 (Poor)	0.6 × 10	Excellent	Eradicated	—
22. Y. M.	50	M	Acute enteritis	—	<i>S. potsdam</i>	NA 2.0 × 2 ABPC 2.0 × 1 (Unknown)	0.6 × 7	Excellent	Eradicated	—
23. T. I.	59	F	Acute colitis	Sclerotic heart disease	<i>E. cloacae</i> (?)	—	0.6 × 8	Excellent	Eradicated	—
24. Y. M.	24	M	Acute colitis	—	Normal flora	—	0.6 × 4	Excellent	Unknown	—
25. S. M.	55	F	Liver abscess	Choleloduodenal fistula	<i>E. aerogenes</i>	CEZ 4.0 × 2 CTX 2.0 × 6 (Poor) TOB 0.12 × 6	0.6 × 48	Good	Eradicated	—

Table 18-1 Laboratory findings of cases treated with BAY o 9867

Case	Age	Sex	Hemanalysis				ESR (1hr)	CRP	Liver function						Renal function					Urinalysis								
			Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	Ht (%)	WBC			Leukogram Neutro. (%) Eosin. (%)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	γ -GTP (U/L)	T.Bil (mg/dl)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Prot.	Sug.	Pyuri.					
1. M.Y.	75	F	B A	12.7 13.4	427 455	38.6 41.4	8100 6500	52 43	0 0	20 21	-	16 21	12 20	79 81	14 12	0.3 0.5	190 194	17 12	0.9 0.9	145 145	4.3 4.2	105 102	-	-	-	-	-	-
2. T.F.	37	M	B A	14.4	476	41.4	5000			4	+	16	14	49	24	0.7	208	12	0.9	145	3.8	104	-	-	-	-	-	-
3. S.T.	56	F	B A	13.1 13.2	440 441	38.9 38.9	3600 6100	63 50	0 1	19 19	+	34 35	30 28	56 63	16 12	0.4 0.4	225 198	11 15	0.8 0.7	139 142	4.0 3.8	100 102	-	-	-	-	-	-
4. K.M.	71	M	B A	15.4 16.0	424 435	44.5 45.1	10500 10600	74 68	0 0	7 6	-	35 40	34 43	99 93	25 30	0.8 0.7	181 189	15 18	1.2 1.2	143 146	3.8 3.7	105 104	-	-	-	-	-	-
5. G.I.	34	F	B A	13.6	460	38.1	10900	67	1		+	29	37	65	22	0.5	255	21	0.9	144	3.9	106						
6. M.S.	81	F	B A	12.7 11.7	450 368	41.8 33.4	9000 5900	66 66	9 8	82 62	4 +	20 25	13 10	85 164	13 18	0.4 0.5	186 220	23 16	0.9 0.8	138 141	4.0 3.7	99 110	+	-	-	-	-	-
7. M.H.	63	M	B A	16.7 16.8	527 533	48.8 47.9	11200 7300	80 62	2 6	14 37	2 +	42 40	71 79	74 79	63 86	0.9 0.6	348 295	13 16	1.2 1.2	143 142	4.4 4.2	100 95	-	-	-	-	-	-
8. J.K.	62	F	B A	12.6 10.7	437 354	34.0 31.5	7800 6900	75 62	2 3	114 24	4 +	33 22	41 29	147 94	41 38	0.2 0.5	226 204	18 18	0.8 1.0	143 145	4.2 4.0	107 107	-	-	-	-	+	-
9. J.K.	62	F	B A	11.5 11.0	390 376	35.2 33.4	16600 17800	88	1	73 52	6 +	21 4	22 26	166 155	54 78	0.2 0.3	257 189	22 23	1.1 0.8	139 144	5.0 4.0	101 108	-	-	-	-	-	-
10. M.N.	23	F	B A	13.5 11.6	468 403	38.6 34.0	11100 4600	88	0	20 23	2 +	16 23	11 22	5.4* 5.4	19 13	1.1 0.7	257 262	18.0 17.1	1.0 0.8	139 142	3.6 4.2	99 101	+	-	-	+	+	10-15 1/1-2
11. E.K.	87	F	B A	9.8 9.3	379 369	30.7 29.3	5200 3700	66	2	85 40	5 +	25 19	13 10	6.4* 6.6	8 10	0.3 0.2	292 291	16.7 13.0	0.8 0.8	141.5 139	3.7 5.4	101 100	-	-	-	-	-	2-3 1
12. S.M.	51	F	B A	12.8 11.8	470 426	38.0 34.4	9100 6400	52	1	30 40	-												-	-	-	-	-	45-50 1
13. H.U.	71	F	B A	10.5 10.0	319 311	30.7 29.8	5300 3200	63 49	4 3	94 68	2 +	25 26	12 13	6.2* 6.2	20 15	0.9 0.5	356 342	26.5 11.8	0.9 0.9	130.8 142.1	5.4 4.3	95 107	±	-	-	-	-	40-50 1

* : K. A.

Table 18-2 Laboratory findings of cases treated with BAY o 9867

Case	Age	Sex	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	Ht (%)	WBC	Leukogram		ESR (1hr)	CRP	Liver function						Renal function					Urinalysis						
							Neutro. (%)	Eosin. (%)			GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	γ -GTP (U/L)	T.Bil (mg/dl)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Prot.	Sug.	Pyuri.				
14. K.M.	19	F	13.0 A	478 433	40.0 34.6	5000 4900	54 34	2 1	6 5	- -	12 14	5 10	3.7 4.8	7 9	0.5 0.5	271 266	13.3	1.0	142.6	4.1	100	-	-	-	-	-	15-20 1-2	
15. Y.H.	40	F	13.0 A	489 449	41.5 38.4	12300 5800	76	0	7 11	- -	19 20	16 18	48 45	11 12	0.7 0.5	177 174	14	0.7	142	3.8	103	+	-	-	-	+	-	
16. C.H.	54	F	12.2 A	394 448	38 49	1300 1700	43 36	0	68 12	3+ \pm	81 157	77 155	101 123	51 63	0.3 0.3	379 390	17	0.9	140	3.6	109	+	-	-	-	+	5-10 3-5	
17. M.H.	64	F	12.2 A	425 405	35.6 34.3	6200 7300	50 50	3 1	20 22	\pm -	29 40	23 55	84 99	13 19	0.8 0.9	220 228	15	0.9	144	3.8	105	-	-	-	-	-	0-1 0-1	
18. Y.K.	48	M	15.2 A	442	43.5	8900			26	+	363	172	250	50	1.9	336	12	1.0	139	4.6	105	+	-	-	-	+	-	0-1
19. T.S.	66	F	15.7 A	545	48.8	11500																+	-	-	+	Many	1	
20. K.M.	37	M	9.2 A	383 438	33 40	7000 8000	69 80	2 4	43 12	+	42 14	107 23	95 66	51 38	0.3 0.2	184 170	22	0.9	137	4.4	100	+	-	-	-	+	5-10	
21. H.T.	48	M	16.0 A	569 422	45.9 36.4	7100 4400	89 56	0 4			29 15	28 12	5.8* 7.8	15 12	0.5 0.3	437 263	46.2	2.0	136.7	4.0	93	+	-	-	-	-	-	
22. Y.M.	50	M	17.2 A	545 459	49.1 41.7	11700 7900	76	0	8	3+	61	75	12.3*	51	1.6	327	15.1	1.2	139.9	4.1	103	\pm	-	-	-	+	1	
23. T.I.	59	F	13.1 A	446 416	39.9 37.5	7900 8500	73 67	1 4	12 20	- -	10 8	7 13	92 76	11	0.5 0.3	189 190	9	0.9	145	3.7	110	-	-	-	-	-	-	
24. Y.M.	24	M	B A																									
25. S.M.	55	F	B A	10.3 345	31	4500	67	4	43	-	25 33	15 26	112 94	37 42	0.5 0.3	196 163	17	1.0	143	3.8	105	+	-	-	-	+	-	-

* : K.A.

れはじめている NFLX と非常に類似した構造のものであるが、cyclopropyl 基が入ることにより、さらに抗菌力が増強され、しかも水に可溶性のものとなっているところに特長がある¹⁾。また、腸管からの吸収も良好で、尿路感染症や腸管感染症のみでなく、呼吸器感染症にも有効であるとも云われている¹⁾。そこで、われわれは BAY の臨床分離菌に対する抗菌力、健康成人での吸収、排泄、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。

BAY の臨床分離菌に対する抗菌力を、教室の入院患者の臨床材料から最近分離された菌株について、接種菌量がおよそ 10^6 cells/ml のときの MIC で測定した。また、同時に測定した NFLX と従来から多用されている PPA の MIC と比較した。グラム陽性球菌では *S. aureus* と *S. faecalis* のみについて検討したが、大部分が $0.39\sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$ であり、NFLX より 1～2 段階、PPA より 6 段階以上優れていた。グラム陰性桿菌では、*E. coli*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes* はすべて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus* spp. も 95% 以上が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、しかもその大部分が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、*P. aeruginosa* はすべて $0.10\sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$ にあり、特記すべき抗菌力である。更に、*Citrobacter* spp. と *S. marcescens* には MIC の比較的大きいものがあるが、それでも夫々 6.25 , 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ですべてが発育を阻止されていた。これらの成績はいずれも NFLX よりも 1～2 段階優れたものであり、PPA よりも 6 段階近く優れていた。これをわが国全体の諸施設の成績の集計と比較すると、ほぼ等しいか、やや良好な成績である¹⁾。しかし、外国での成績では更に良好な抗菌力が認められている。これは接種菌量が $10^5\sim 10^4$ cells/ml と小さくなっているためとも考えられるが、必ずしも接種菌量によるためだけではないようである。われわれの MIC 測定ができなかった菌種については、*S. pyogenes* $0.20\sim 0.78$, *S. pneumoniae* $0.39\sim 3.13$, *H. influenzae* 0.05 以下、*B. catarrhalis* 0.10 以下といった値が得られており、*Shigella* spp. 及び *Salmonella* spp. にも 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下が大部分で、一部に 0.39 $\mu\text{g/ml}$ といったものがある¹⁾。また、*P. aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* 属にも優れた抗菌力が認められており¹⁾、広い範囲の菌種に優れた抗菌力があると云える。さらに、この MIC と MBC の値が殆んど等しいことが強調されている¹⁾。

BAY の吸収、排泄について、 200 mg の空腹時内服のときを検討したが、得られた血清中濃度には個人差が著明で、少数例での解析は困難であるとも云えた。これと同様なことは他のこの系統の薬剤についても認められて

いる¹⁰⁾。内服後早期から高い血清中濃度が得られ、1 時間後に $1.1\sim 1.6$ $\mu\text{g/ml}$ のピークになるものと、吸収が遅れしかも不良で、2～4 時間後に $0.8\sim 0.5$ $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となるものとの 2 分された。しかし、薬物排泄定数 (Kel) すなわち $T_{1/2}$ は比較的バラツキが少なく、4 名の平均値で 2.4 時間で、さらに AUC が $3.3\sim 6.0$ h \cdot $\mu\text{g/ml}$ 、平均 4.5 h \cdot $\mu\text{g/ml}$ であった。これまでに $T_{1/2}$ が 3.0 時間という成績が発表されており¹⁾、外国では $3.9\sim 4.7$ 時間といった成績が出ており^{8,9)}、それらに比べると少し排泄が早いようである。われわれの 8 時間後までの尿中排泄率は平均で 38% であり、他施設の成績と比べるとやや低値であった¹⁾。また、本剤の場合、食事による影響がみられており、血清中濃度の上昇が空腹時より遅れて低値で、尿中排泄率も低下するようである¹⁾。

BAY の臨床応用は呼吸器感染症や尿路感染症、腸管感染症など 25 例に施行した。1 日投与量は $0.3\sim 0.6$ g であったが、 0.6 g の使用例が多かった。また、投与期間も 4～8 日間が多かったものの、2 カ月近いものが 3 例と長期投与例もあった。全体での有効率が 88% と非常に優れた成績が得られ、しかも副作用が何も認められなかったことは、今後期待できる薬剤と思われる。とくに、腸管感染症や胆道感染症に 100% 有効で、尿路感染症も起炎菌が明らかにできなかったような問題の残った症例がやや有効にとどまったのみで、すべて有効以上の良好な臨床効果が得られている。また、複数菌感染時にも両者に有効となっている。呼吸器感染症では有効率は 78% であり、*P. aeruginosa* による気管支炎例で一度は除菌でき有効であったが、4 カ月後の再投時は無効であった。また、 β -*Streptococcus* による咽頭炎例で無効であった。臨床効果の全国集計成績をみると、呼吸器感染症の有効率は 74% であり、尿路感染症 93%、腸管感染症 98% と比較しても、ほぼ一致した成績であると云える。また、細菌学的効果も *P. aeruginosa* や *Acinetobacter* など一部の菌種を除くと高率に除菌されており、臨床効果は必ずしも抗菌力のみで解決できないものがあるようである。

副作用として、ふらふら感や血圧低下など、この系統の薬剤に多い副作用を注意してみたが、長期投与例を含めて何ら認められなかった。全国集計では消化器症状のほかにも少数例のふらつき、頭痛、発疹が認められており¹⁾、投与に際しては注意しておく必要がある。臨床検査成績で GOT, GPT の上昇例が 2 例、ALP 上昇が 1 例に認められたが、基礎疾患が関連しているとも思われた。また、一過性血小板減少が 1 例に認められたが、本剤との関連は明らかでなかった。そのほかに好酸球増多の認められることが多いといわれている¹⁾。

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 I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 2) BURNIE, J. & R. BURNIE : Ciprofloxacin. *Drug Future* 9 : 179~182, 1984
- 3) 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
- 4) FASS, R. J. : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 568~574, 1983
- 5) 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
- 6) BARRY, A. L.; R. N. JONES, C. THORNSBERRY, L. W. AYERS, E. H. GERLACH & H. M. SOMMERS : Antibacterial Activities of Ciprofloxacin, Norfloxacin, Oxolinic Acid, Cinoxacin and Nalidixic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 633~637, 1984
- 7) REEVES, D. S.; M. J. BYWATER, H. A. HOLT & L. O. WHITE : *In-vitro* studies with ciprofloxacin, a new 4-quinolone compound. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 : 333~346, 1984
- 8) CRUMP, B.; R. WISE & J. DENT : Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 784~786, 1983
- 9) 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
- 10) 沢江義郎, 岡田薫, 熊谷幸雄, 柳瀬敏幸 : DL-8280の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 32 (S-1) : 466~477, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and YOSHIYUKI JINBO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on BAY o 9867 (Ciprofloxacin), a new quinoline-carboxylic acid derivative, and the results were as follows.

1. Antimicrobial activity

MICs of BAY o 9867 against various clinical isolates were determined with the inoculum size of 10^6 cells/ml. Most of *S. aureus* and *S. faecalis* were inhibited with 0.20 ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, and most of MICs for *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *M. morgani* and *P. aeruginosa* were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ or less, especially MICs for all strains above mentioned except *P. aeruginosa* were 0.05 $\mu\text{g/ml}$ or less. Though all strains of *Citrobacter* spp. and *S. marcescens* were inhibited with 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less, which was not so good as that of the other strains, BAY o 9867 was more active than Norfloxacin and Pipemidic acid.

2. Serum concentrations and urinary excretion rates

Serum concentrations of BAY o 9867 were measured in four healthy volunteers given 200 mg of BAY o 9867. Mean serum concentrations were maintained at the level of 0.74 $\mu\text{g/ml}$ from 1 ~ 2 hours after the administration and diminished gradually to 0.19 $\mu\text{g/ml}$ at 8 hours. Mean values of T 1/2 and AUC were 2.44 h and 4.52 h \cdot $\mu\text{g/ml}$, respectively. Mean 8h-urinary excretion rate was 38%.

3. Clinical efficacy

Nine patients with RTI, 11 with UTI, 4 with intestinal infection and one patient with Liver abscess were treated with BAY o 9867 in daily doses of 0.3 ~ 0.6 g for 4 ~ 63 days. Clinical response was excellent in 12, good in 10, fair in 1, and poor in 2 patients. No side-effect was observed. GOT and/or GPT elevation was seen in 2 patients.