

BAY o 9867 に関する基礎的・臨床的研究

古賀宏延・長沢正夫・中里博子・須山尚文
 渡辺講一・富田弘志・森 賢治・福田義昭
 小森宗敬・田中 光・伊藤直美・藤田紀代
 朝長昭光・重野芳輝・鈴山洋司・泉川欣一
 広田正毅・齊藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

能田一夫・餅田親子・菅原和行・山口恵三
 長崎大学医学部附属病院検査部

宮崎幸重・堤 恒雄・籠手田恒敏
 長崎大学医学部第二内科関連施設

キノリンカルボン酸系抗菌剤 BAY o 9867 について基礎的・臨床的検討をおこない、次の結果を得た。

1. 抗菌力：標準菌株29株および臨床分離株18菌種590株について、本剤と NA, PPA, NFLX, GM, SISO および AMK の MIC を測定し比較検討した。その結果、本剤は18菌種すべてに対して、NA および PPA よりは 4 ~ 9 管、NFLX よりは 1 ~ 4 管優れた抗菌力を示した。*M. pneumoniae* 20 株に対する本剤の MIC は 0.2 ~ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (ピークは 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で、OFLX とほぼ同等、ENX よりも 4 管優れた成績であった。

2. *in vivo* 抗菌作用：*M. pneumoniae* (Mac 112) の実験感染における本剤の治療効果を、ハムスターを用いて検討した。EM投与群では明らかな肺内菌数の減少がみられたが、本剤および OFLX 投与群では、対照群に比し有意な差はみられなかった。

3. 血中および喀痰中濃度：慢性気道感染症患者 2 例に、本剤 300 mg を経口投与した。最高血中濃度は投与 1 時間後に 1.71 ~ 1.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。喀痰中濃度のピークは投与後 1 ~ 3 時間目にみられ、その濃度は 0.60 ~ 0.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

4. 呼吸器感染症に対する臨床効果および副作用：呼吸器感染症 37 例を対象とし、本剤の臨床効果と副作用について検討した。著効 2 例、有効 22 例、やや有効 7 例、無効 2 例、判定不能 4 例で、有効率は 72.7% であった。副作用として皮膚瘙痒感および嘔声が 1 例にみられた。検査値では、末梢血好酸球、GOT, GPT, ALP および LDH の一過性上昇が計 6 例にみられた。

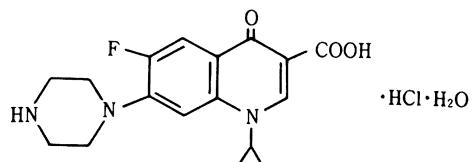
西ドイツのバイエル社で新しく開発された BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は、Fig. 1 に示したように、1 位に Cyclopropyl 基を有するキノリンカルボン酸系の経口用合成抗菌剤である。

本剤は経口投与により、優れた血中濃度と尿中排泄が得られ、各組織への移行が良好であること、および抗菌活性の面において嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有することなどが特徴である¹⁾。

今回私達は、基礎的研究として本剤の *in vitro* における抗菌力を他の近縁合成抗菌剤のそれと比較するととも

に、慢性気道感染症患者を対象に本剤を投与し、血中および喀痰中濃度の変化を経時的に測定した。また、臨床的に呼吸器感染症 37 例に本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討を加えたので、それらの成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室保存の標準菌株29株と、当検査部において各種の臨床材料から最近分離された、グラム陽性球菌210株 (*Staphylococcus aureus* 32株, *S. epidermidis* 33株, *S. haemolyticus* 33株, *Enterococcus faecalis* 39株, *E. faecium* 34株, *Streptococcus pneumoniae* 39株)、およびグラム陰性桿菌380株 (*Haemophilus influenzae* 32株, *Escherichia coli* 31株, *Klebsiella aerogenes* 30株, *Enterobacter cloacae* 32株, *E. aerogenes* 27株, *Serratia marcescens* 32株, *Proteus mirabilis* 30株, *P. vulgaris* 35株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Acinetobacter calcoaceticus* 34株, *Citrobacter freundii* 33株, *Morganella morganii* 32株) の計619株を用いて、BAY o 9867の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、本剤と近縁の合成抗菌剤である Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) および Norfloxacin (NFLX), それにアミノグリコシド系抗生素の Gentamicin (GM), Sisomicin (SISO) および Amikacin (AMK) のそれと比較した。

MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたミクロブイヨン希釀法を採用し、接種菌量は、*H. influenzae* のみ 10^4 cfu/ml とし、他の菌種では 10^5 cfu/ml となるように調整した。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釀法による MIC 値の相関性については、すでに第30回日本化学療法学会総会において報告したが²⁾、本法の成績は寒天平板希釀法の 10^6 cfu/ml 接種時のものと極めて良好な相関性が認められている。

また、*Mycoplasma pneumoniae* 20株 (標準株 2 株、臨床分離株18株) について、BAY o 9867 の MIC を測定し、Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Tetracycline (TC) および Josamycin (JM) のそれと比較した。MIC の測定は寒天平板法にておこない、接種菌量は 10^6 cfu/ml とした。

2) 実験成績

教室保存の標準菌株29株に対する本剤の MIC は極めて低く (Table 1), ブドウ球菌に対しては $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、ミクロコッカスに対しては $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でその発育を阻止し、NFLX, PPA および NA よりも明らかに優れた抗菌活性を示した。

一方、グラム陰性桿菌に対してはさらに著明な抗菌活性がみられ、セラチアと綠膿菌を除いたほとんどの株の発育を $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で阻止し、本剤および比較検討の対象となった 6 薬剤 (NFLX, PPA, NA, GM, SISO および AMK) のなかでは、同等あるいはそれ以上の優

れた抗菌活性を示した。

臨床材料分離株18菌種590株に対する本剤および他 6 薬剤の抗菌活性の成績を、MIC 分布ならびに累積曲線で Fig. 2 ~ 19 に示した。

S. aureus に対する本剤の MIC は $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがみられ、NFLX より 2 管、PPA, NA より 7 ~ 9 管優れた抗菌力を示し、全株 $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育が阻止された (Fig. 2)。

S. epidermidis, *S. haemolyticus* に対しては、いずれも $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ に MIC のピークがみられ、PPA, NA より 4 ~ 8 管、NFLX よりも 1 管優れた抗菌力を示した (Fig. 3, 4)。

E. faecalis, *E. faecium* に対しては、PPA, NA はほとんど抗菌活性がみられなかつたが、本剤の MIC のピークはそれぞれ $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$, $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、7 薬剤中最も優れた抗菌活性を示した (Fig. 5, 6)。

S. pneumoniae に対する本剤の MIC は $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがみられ、7 薬剤中最も低く、PPA, NA, AMK よりも 5 管、GM, SISO よりも 4 管、NFLX よりも 3 管優れた抗菌力を示した (Fig. 7)。

H. influenzae に対しては、とくに強い抗菌力を示し、32株中 28 株 (87.5%) が $0.0125 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、また全株が $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育を阻止され、NFLX よりも 3 管、他 5 薬剤よりも 5 ~ 8 管程度優れた抗菌力を示した (Fig. 8)。

E. coli, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* に対する本剤の MIC のピークは、いずれも $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、7 薬剤中最も低く、NFLX よりも 1 管、他 5 薬剤よりも 2 ~ 6 管程度優れていた (Fig. 9 ~ 12)。

S. marcescens では各抗菌剤ともに幅広い MIC 分布がみられたが、本剤は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にピークをみとめ、他 6 薬剤よりも明らかに優れていた (Fig. 13)。

P. mirabilis, *P. vulgaris* に対する本剤の MIC は、いずれも $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にピークがみられ、7 薬剤中最も低く、NFLX よりも 1 ~ 2 管、他 5 薬剤よりも 4 ~ 6 管優れた抗菌力を示した (Fig. 14, 15)。

P. aeruginosa は本剤によって全株が $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育が阻止され、MIC 分布のピークは $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ にみられ、極めて優れた抗菌活性が認められた。他 6 薬剤よりも明らかに優れており、NFLX よりも 3 管優れた抗菌力を示した (Fig. 16)。

A. calcoaceticus に対しては、各抗菌剤ともに幅広い MIC 分布がみられ、本剤のピークは $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認められた。これは GM および SISO とはほぼ同等の抗菌力であり、NFLX および NA よりも 4 管優れた抗菌活性であった (Fig. 17)。

Table 1 Antibacterial spectrum of BAY o 9867 and other antibiotics

	BAY o 9867	NFLX	PPA	NA	GM	SISO	AMK
<i>S. aureus</i> SMITH	0.1	0.2	6.25	50	0.1	≤ 0.05	0.39
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.2	0.39	12.5	50	0.1	≤ 0.05	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.1	0.39	12.5	100	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2
<i>M. luteus</i> PCI 1001	1.56	25	>100	>100	0.2	0.39	0.78
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	25	100	>100	0.2	0.78	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	≤0.05	0.2	3.13	3.13	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤0.05	0.1	1.56	3.13	0.39	0.39	1.56
<i>E. coli</i> BHN	≤0.05	≤ 0.05	0.39	0.39	0.39	0.39	1.56
<i>E. coli</i> KP	≤0.05	≤ 0.05	1.56	0.78	0.39	0.2	1.56
<i>E. coli</i> ATCC 25922	≤0.05	0.1	1.56	3.13	0.39	0.39	3.13
<i>S. dysenteriae</i> EW3	≤0.05	≤ 0.05	0.78	0.78	0.39	0.2	0.78
<i>S. flexneri</i> 2a EW10	≤0.05	≤ 0.05	1.56	3.13	0.39	0.2	1.56
<i>S. flexneri</i> 3a EW14	≤0.05	≤ 0.05	0.78	3.13	0.39	0.39	3.13
<i>S. boydii</i> EW29	≤0.05	≤ 0.05	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56
<i>S. sonnei</i> EW35	≤0.05	≤ 0.05	0.78	0.78	0.78	0.78	3.13
<i>S. typhi</i> H901	≤0.05	0.1	3.13	3.13	0.1	0.1	0.39
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	≤0.05	0.1	1.56	6.25	0.39	0.39	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤0.05	≤ 0.05	1.56	0.78	0.2	0.2	0.78
<i>K. pneumoniae</i> DENKEN	≤0.05	≤ 0.05	1.56	1.56	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	≤0.05	0.2	3.13	3.13	0.2	0.1	0.78
<i>E. cloacae</i> ATCC 23355	≤0.05	0.1	3.13	12.5	0.39	0.39	1.56
<i>S. marcescens</i> ATCC 8100	0.2	1.56	6.25	6.25	1.56	1.56	6.25
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤0.05	≤ 0.05	1.56	0.78	1.56	0.78	6.25
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315	≤0.05	≤ 0.05	3.13	1.56	0.1	0.1	0.39
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	≤0.05	≤ 0.05	0.39	0.78	0.78	0.78	3.13
<i>Ps. aeruginosa</i> KOBAYASHI	0.2	1.56	50	>100	12.5	3.13	25
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	≤0.05	0.2	6.25	25	12.5	3.13	25
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.1	0.39	25	50	6.25	3.13	12.5
<i>Ps. stutzeri</i>	≤0.05	0.1	3.13	12.5	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39

Medium: Mueller Hinton Broth (Difco) supplemented with Mg^{2+} 25 μ g/ml and Ca^{2+} 50 μ g/ml

Method: MIC 2000

MIC (μ g/ml)

C. freundii, *M. morganii* に対する本剤の MIC は 0.05 μ g/ml 以下にピークがみられ、これは NFLX とほぼ同等の抗菌活性で、PPA および NA よりも 5~6 管優れた抗菌力であった (Fig.18, 19)。

以上の成績をまとめてみると、まず本剤と近縁の合成抗菌剤 (NA, PPA および NFLX) との比較では、本剤はすべての菌種に対して最も優れた抗菌力を示した。*C. freundii* および *M. morganii* の 2 菌種に対してのみ本剤と NFLX はほぼ同等の抗菌活性を示した。またアミノ

グリコシド系抗生素 (GM, AMK および SISO) との比較では、本剤は *S. aureus*, *S. epidermidis* に対して GM および SISO に 1~2 管劣り、*A. calcoaceticus* に対しては GM および SISO とほぼ同等の抗菌活性を示した以外は、すべての菌種に対して本剤は最も優れた抗菌力を示した。

M. pneumoniae に対する本剤の MIC は 0.39 μ g/ml にピークがみられ、OFLX とほぼ同等、ENX よりも 4 管優れた抗菌活性を示した。また TC よりも 1 管優れてい

Fig. 2 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against

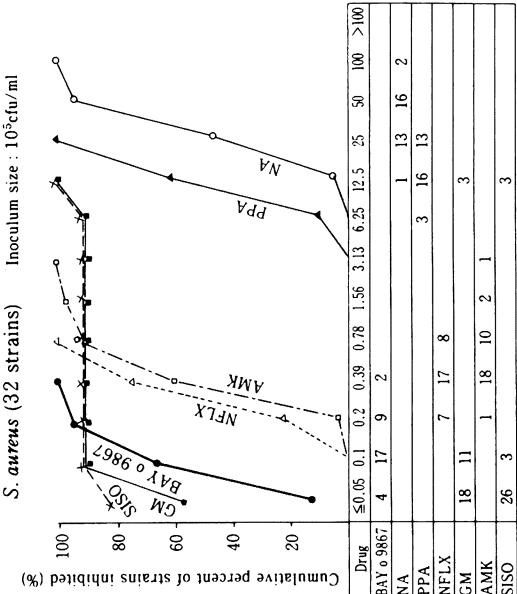


Fig. 4 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against

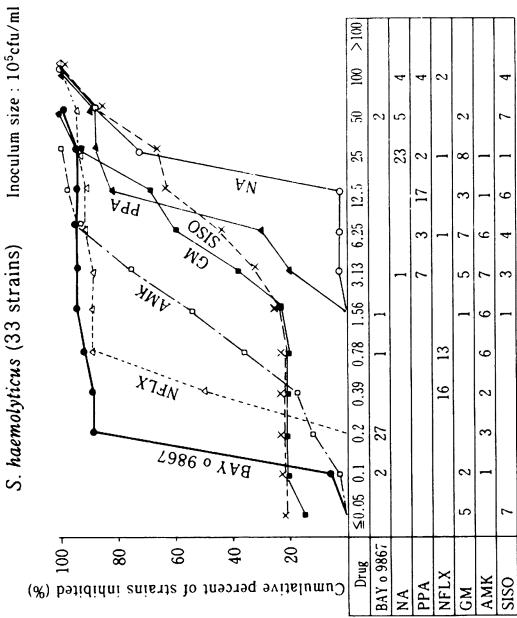


Fig. 3 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against

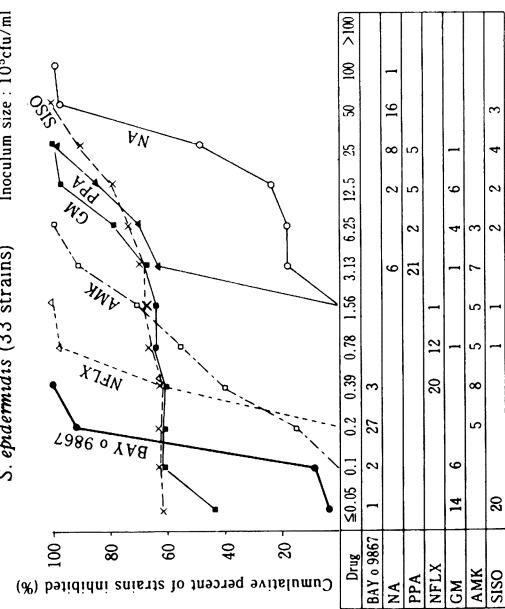


Fig. 5 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against

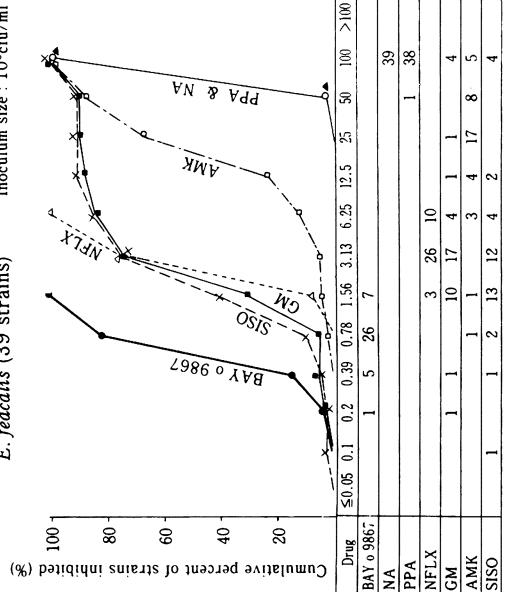


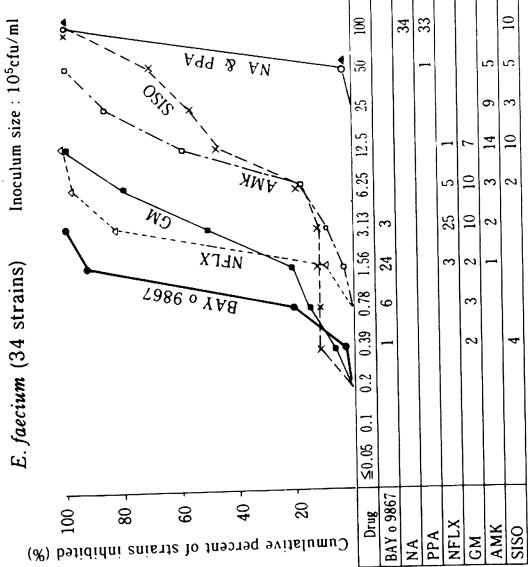
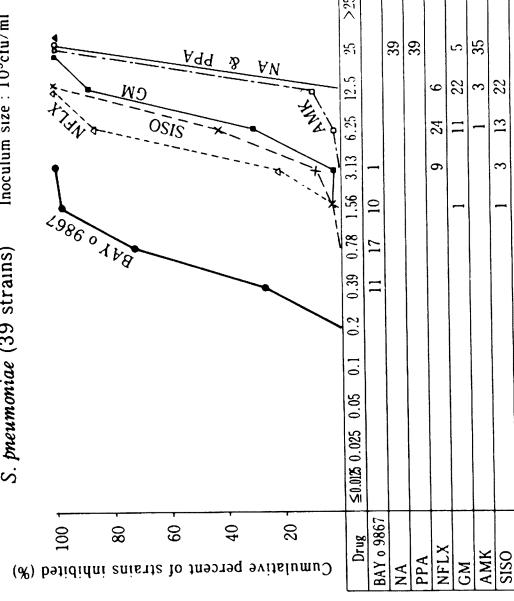
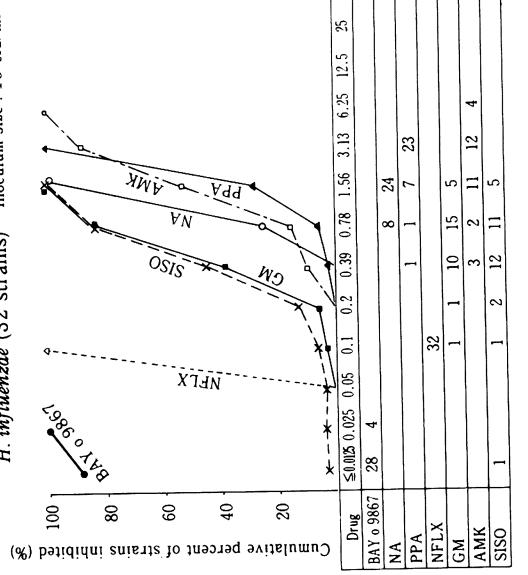
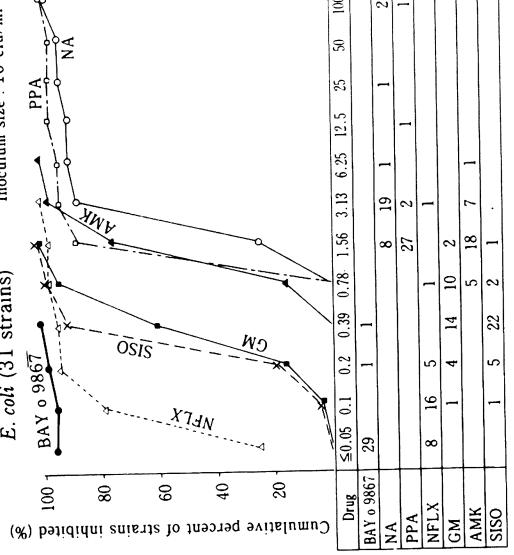
Fig. 6 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *E. faecium* (34 strains)Fig. 7 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *S. pneumoniae* (39 strains)Fig. 8 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *H. influenzae* (32 strains)Fig. 9 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *E. coli* (31 strains)

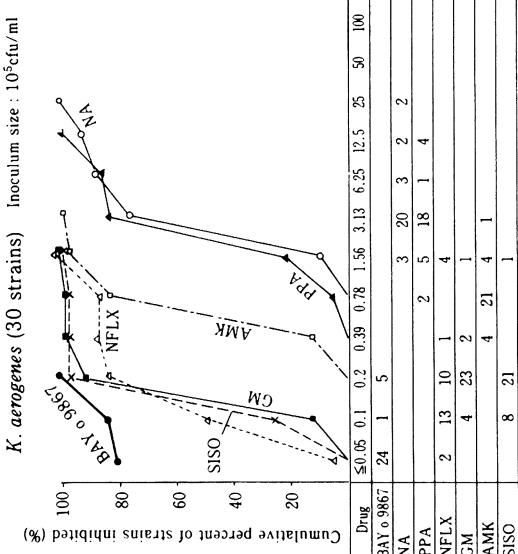
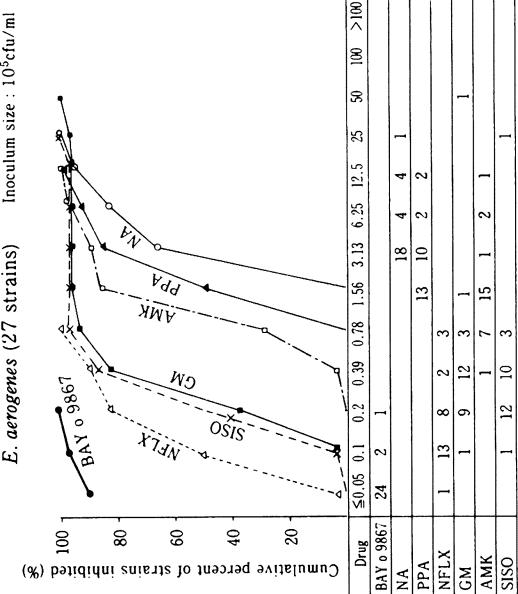
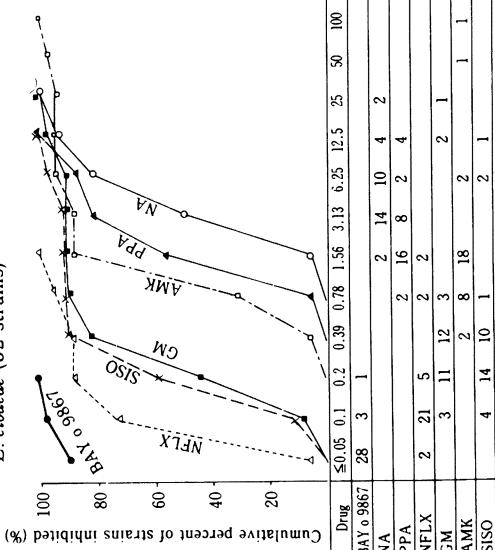
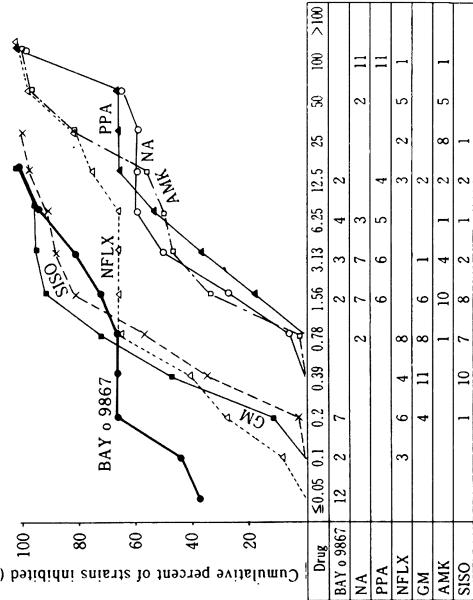
Fig.10 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *K. aerogenes* (30 strains) Inoculum size : 10^5 cfu/mlFig.12 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *E. aerogenes* (27 strains) Inoculum size : 10^5 cfu/mlFig.11 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *E. cloacae* (32 strains) Inoculum size : 10^5 cfu/mlFig.12 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *S. marcescens* (32 strains) Inoculum size : 10^5 cfu/ml

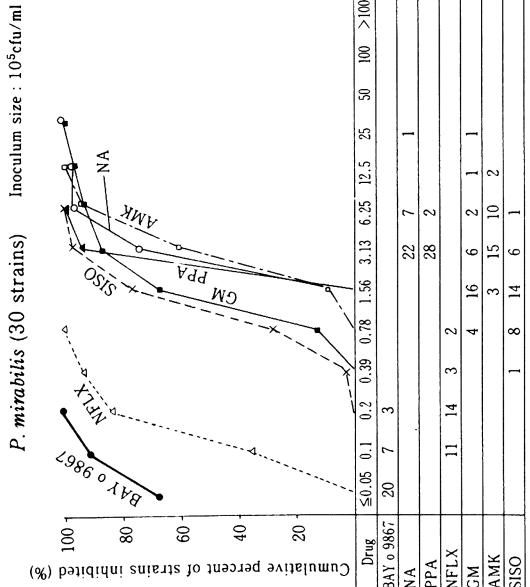
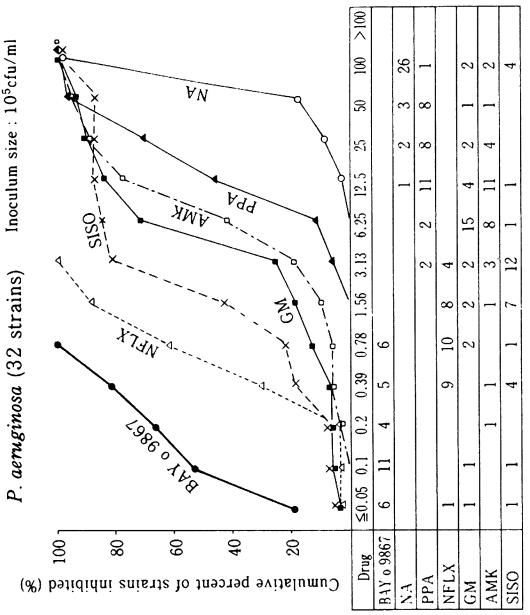
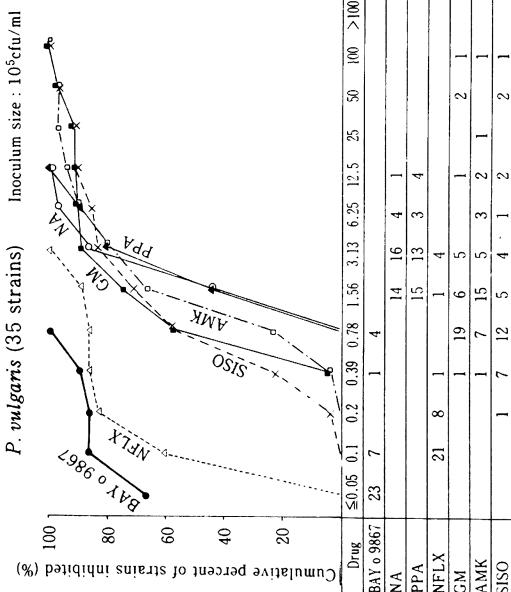
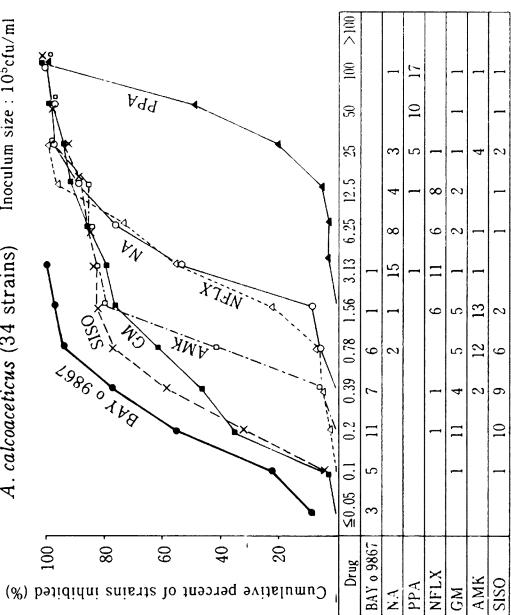
Fig. 14 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *P. mirabilis* (30 strains)Fig. 16 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *P. aeruginosa* (32 strains)Fig. 15 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *P. vulgaris* (35 strains)Fig. 16 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *A. calcoaceticus* (34 strains)

Fig. 18 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *C. freundii* (22 strains)

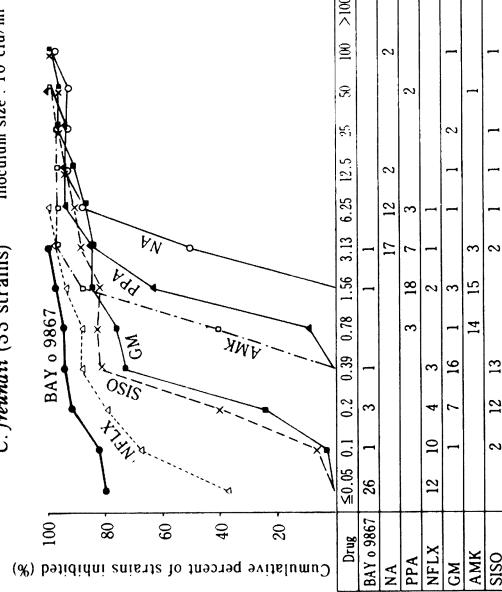


Fig. 19 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against *M. morenii* (32 strains) [inoculum size: 10^5 cfu/ml]

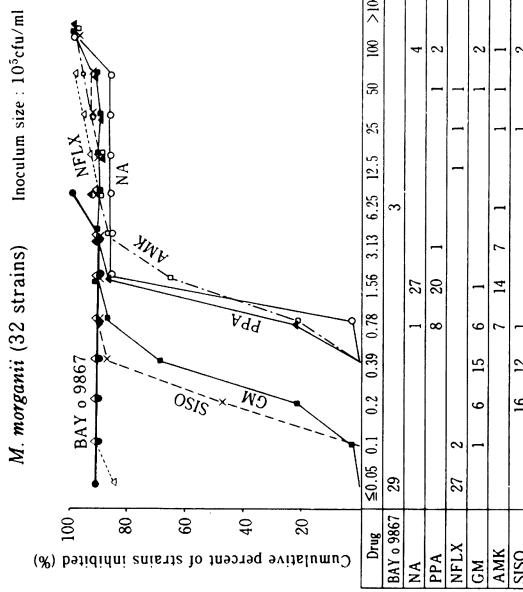
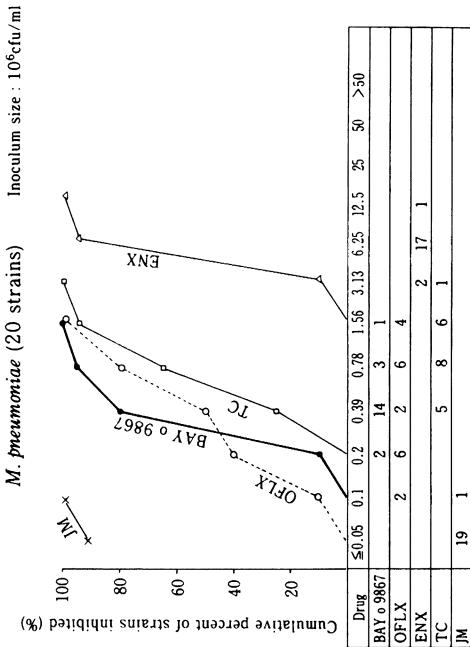


Fig. 20 MIC distribution of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against



on of BAY o 9867 and other antimicrobial agents against

たが、JMよりは3管劣る成績であった (Fig. 20)。

2. *in vivo* 抗菌作用

1) 実験方法

M. pneumoniae 標準株 (Mac 112) を試験菌とし、生後3週目のハムスター各群30匹に噴霧感染させ、感染後7日目より本剤およびOFLX、EMによる治療を開始した。感染後7、10、12、14、17、21日目にそれぞれ5匹づつ屠殺し、肺内の菌数を測定した。感染菌量は 7.9×10^7 cfu/ml とし、薬剤の投与量は、本剤は 3 mg/30g/日、OFLX は 3 mg/30g/日、EM は 6 mg/30g/日とし、1日1回経口投与をおこなった。

2) 実験成績

M. pneumoniae (Mac 112) を噴霧感染させたハムスターに対する本剤の治療効果を、OFLX および EM と比較して Fig. 21 に示した。EM 投与群では肺内菌数は対照群に比べて明らかに減少傾向がみられたが、本剤投与群およびOFLX投与群では対照群に比べて、肺内菌数はやや減少傾向がみられたものの、有意な差は認められなかつた。

3. 血中および喀痰中濃度

1) 実験方法

慢性気道感染症患者2例に対して本剤300 mgを経口投与し (73歳女性は早朝空腹時、54歳女性は朝食後30分投与)、投与後1、2、4、6および8時間目に採血をおこなった。同様に喀痰については、投与前および投与後1時間毎に全喀痰を蓄痰させ、8時間まで採取した。

測定方法は、*E. coli* KP 株を検定菌とした Agar well 法によった。測定用培地には Heart Infusion Agar (栄研) を用い、標準曲線は血中濃度測定には Moni-trol I (DADE) を、喀痰中濃度測定には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製した。

2) 実験成績

その成績を Fig. 22, 23 に示した。血中濃度のピークはいずれも投与後1時間目にみられ、それぞれ $1.86 \mu\text{g}/\text{ml}$ および $1.71 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。喀痰中濃度は、Fig. 22 の症例では本剤投与後1~2時間目にピークがみられ、 $0.60 \mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示し、Fig. 23 の症例では 2~3 時間にピークがみられ、 $0.99 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。いずれも最高血中濃度の 32% および 58% という良好な移行濃度が認められ、食事による大きな影響はみられなかつた。

II. 臨床的検討

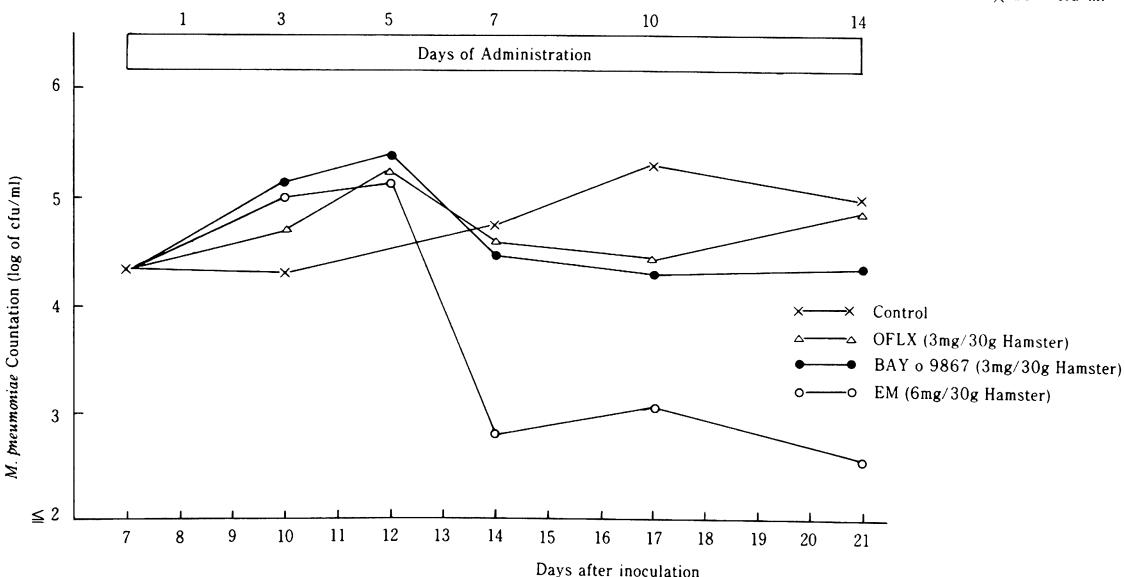
1. 対象症例、投与方法および投与量

長崎大学医学部第二内科およびその関連病院における、入院および外来の呼吸器感染症患者37名 (男性20名、女性17名) を対象とした。症例の内訳は、肺炎5例、慢性気管支炎18例、気管支拡張症7例、びまん性汎細気管支炎4例、気管支喘息+感染1例、肺気腫+感染1例、異型肺炎 (PAP) 1例であった。投与方法は1回量100~400 mgを1日2~3回経口投与し、投与期間は5~14日間とした。総投与量は3.2 gから9.8 gとなつた。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自覚症状、胸部X

Fig. 21 Viable count of *M. pneumoniae* in lung of hamsters inoculated intranasally with *M. pneumoniae* (Mac 112) and treated with antibiotics Inoculum size: 7.9×10^7 cfu/ml



線写真, 咳痰内細菌検査, 白血球数, CRP, 赤沈値, 体温などの検査所見を参考にして, 総合的に著効(++)、有効(+)、やや有効(+)、無効(−)の4段階にて判定した。

3. 臨床成績

37例の総合的な臨床成績をTable 2, 3に示した。全例軽症ないしは中等症の症例が選ばれたが、そのうち慢性気管支炎の2例(症例34, 36), 気管支拡張症の1例(症例35)は、炎症反応が不明確なため、またPAPが疑われた1例(症例37)は適応外と考えられたため、いずれも判定不能(?)とした。

37例中著効は2例で、有効22例、やや有効7例、無効2例、判定不能4例となり、効果判定可能であった33例中有効以上は24例で、その有効率は72.7%であった。

疾患別有効率をみてみると、肺炎は5例中全例が有効以上で、症例数は少なかったが、有効率は100%であった。慢性気管支炎では、18例中判定不能2例を除くと、有効以上は11例で有効率68.8%、気管支拡張症では7例

中判定不能1例を除くと、有効以上は4例で有効率66.7%と、いずれも比較的良好な有効率であった。びまん性汎細気管支炎は4例中2例が有効、2例がやや有効であった。そのほか気管支喘息および肺気腫にそれぞれ感染を合併した各1例はいずれも有効であった。無効例は2例(症例1, 16)にみられ、いずれも病歴期間が10年以上にわたる中等度の症例であった。症例1は*H. influenzae*と*P. aeruginosa*が、症例16は*S. pneumoniae*と*P. aeruginosa*がそれぞれ関与していると考えられたが、本剤投与後も炎症所見の改善がみられなかつたために無効とした。

細菌学的除菌効果をTable 4およびTable 5に示した。ここには喀痰から分離された菌種のうち、*α*-*Streptococcus*と*Neisseria*を除いたものを示しており、必ずしも起炎菌とは断定できなかつたものも含まれている。*H. influenzae*が最も多く14例から分離されたが、そのうち13例(92.9%)が除菌されていた。

*S. pneumoniae*は8例から検出されたが、そのうち5

Fig.22 Serum and sputum levels of BAY o 9867

T.T. 73y.o. F. 42kg (300mg p.o. fasting)
Dx. Chronic bronchitis

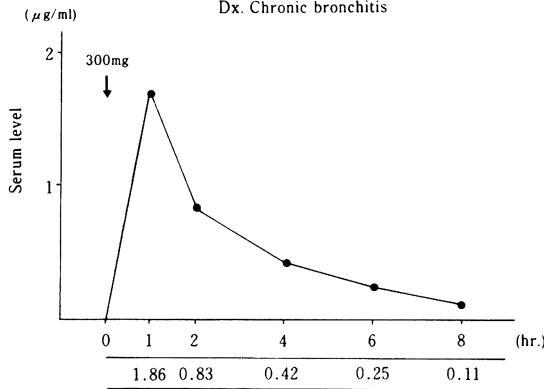


Fig.23 Serum and sputum levels of BAY o 9867

Y.I. 54 y.o. F. 47kg (300mg p.o. with food)
Dx. Chronic bronchitis

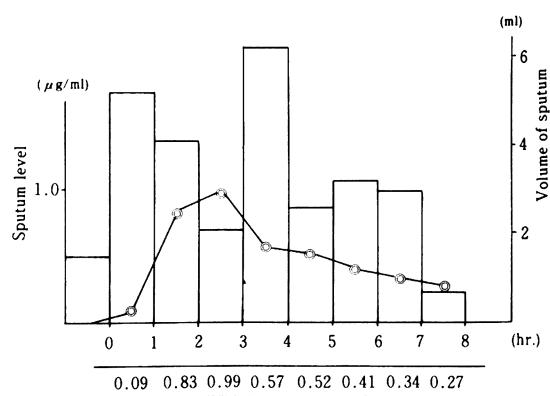
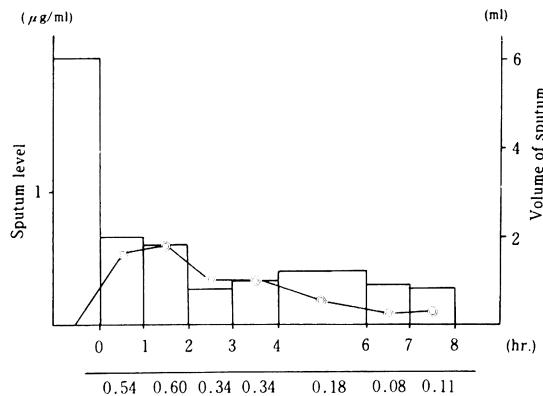
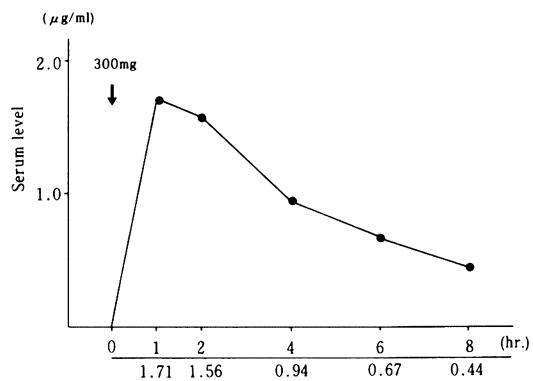


Table 2 - 1 Clinical and Bacteriological Efficacy of BAY o 9867

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X - P	Effect*	Side effect Remarks
1	48, M., 63	Chronic bronchitis	200mg×3 (6) 3.2g	<i>H. influenzae</i> , a few <i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ Normal flora	38.0 ↓ 37.6	4700 ↓ 4400	3 (+) ↓	45 ↓ 74	Not examined	(-)	(-)
2	70, M., 40	Chronic bronchitis (Chr. hepatitis)	200mg×3 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	36.4 ↓ 36.4	10200 ↓ 6100	3 (+) ↓ 2 (+)	85 ↓ 123	Slightly improved	(+)	(-)
3	75, F., 34	Bronchopneumonia	100mg×3 (3) 200mg×3 (11) 7.8g	No sputum	38.3 ↓ 37.0	7400 ↓ 4400	3 (+) ↓ (-)	64 ↓ 84	Moderately improved	(#)	(-)
4	69, M., 60	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	36.9 ↓ 36.5	9500 ↓ 5200	6 (+) ↓ (-)	58 ↓ 15	Moderately improved	(#)	(-)
5	50, F., 52	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) <i>S. aureus</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few	36.7 ↓ 36.6	7600 ↓ 6000	7 (+) ↓ (-)	23 ↓ 10	Not examined	(#)	Pruritus dermal Hoarseness
6	23, M., 50	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>K. aerogenes</i> (##) ↓ <i>K. aerogenes</i> (+)	36.4 ↓ 36.5	5100 ↓ 6100	2 (+) ↓ (-)	8 ↓ 4	Not examined	(#)	(-)
7	68, M., 56	D P B	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> , a few <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	36.5 ↓ 36.5	5700 ↓ 6400	2 (+) ↓ 2 (+)	55 ↓ 58	Slightly improved	(+)	(-)
8	54, F., 43	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.6	9000 ↓ 4500	2 (+) ↓ (-)	95 ↓ 90	Slightly improved	(#)	(-)
9	37, M., 51	D P B	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> , a few	36.9 ↓ 36.6	9900 ↓ 9500	5 (+) ↓ 2 (+)	63 ↓ 43	Not changed	(#)	(-)
10	26, M., 54	Bronchiectasis	200mg×3 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> (##) <i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	36.8 ↓ 36.7	8700 ↓ 7200	2 (+) ↓ 2 (+)	20 ↓ 29	Not examined	(+)	(-)

* (##) Excellent, (#) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2 - 2 Clinical and Bacteriological Efficacy of BAY o 9867

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X - P	Effect*	Side effect Remarks
11	60, F., 52	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> , a few ↓ Normal flora	36.5 ↓ 36.5	7500 ↓ 6300	(+) → (-)	28 → 23	Not examined	(+)	(-)
12	77, M., 44	Chronic bronchitis	200mg×3 (14) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> (++) H. influenzae (++) ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.3	8400 ↓ 3700	6 (+) → (-)	52 → 19	Not changed	(+)	(-)
13	31, M., 50	Bronchopneumonia	200mg×3 (14) 8.4g	Normal flora ↓ No sputum	36.5 ↓ 36.3	8500 ↓ 7900	6 (+) → (-)	82 → 5	Remarkably improved	(+)	Eosino 85→576→316
14	79, F., 36	Bronchopneumonia	200mg×3 (14) 8.4g	<i>S. pneumoniae</i> (++) H. influenzae (++) ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.9	7200 ↓ 6700	3 (+) → (-)	35 → 46	Moderately improved	(+)	(-)
15	42, F., 52	Bronchiectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. aureus</i> (++) ↓ Normal flora	37.3 ↓ 36.7	4300 ↓ 5300	(+) → (-)	11 → 11	Not examined	(+)	(-)
16	70, M., 37	Chronic bronchitis (Chr. hepatitis)	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	38.3 ↓ 37.2	9500 ↓ 8600	2 (+) → 3 (+)	98 → 110	Not examined	(+)	GPT 36→74→12
17	61, F., 31	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (++) <i>S. aureus</i> (+) ↓ Normal flora	37.7 ↓ 36.6	6800 ↓ 5200	2 (+) → (-)	70 → 46	Not changed	(+)	Al-P 217→260→156
18	69, M., 55	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Not examined	37.2 ↓ 37.3	11500 ↓ 10000	6 (+) → 4 (+)	101 → 88	Not examined	(+)	(-)
19	66, F., 51	Chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> (++) <i>K. aerogenes</i> (+) ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.4	8300 ↓ 6400	3 (+) → (-)	74 → 43	Not examined	(+)	(-)
20	37, M., 50	D P B	200mg×3 (14) 8.4g	<i>K. aerogenes</i> , a few <i>S. aureus</i> , a few ↓ <i>H. influenzae</i> (++)	36.8 ↓ 36.7	10100 ↓ 11000	4 (+) → 3 (+)	87 → 72	Not examined	(+)	LDH 263→500→367

* (++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2-3 Clinical and Bacteriological Efficacy of BAY o 9867

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X - P	Effect *	Side effect Remarks
21	30, F., 45	D. P. B.	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Normal flora	37.6 ↓ 36.6	12200 ↓ 10500	2(+) ↓ (±)	22 ↓ 16	Not changed	(++)	(-)
22	26, M., 56	Bronchiectasis	300mg×2 (7) 4.2g	<i>P. vulgaris</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)	36.8 ↓ 36.6	8200 ↓ 6700	3(+) ↓ 3(+)	23 ↓ 32	Not examined	(+)	(-)
23	27, F., 51	Bronchopneumonia	200mg×3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Not examined	38.3 ↓ 36.3	8200 ↓ 5000	4(+) ↓ (-)	110 ↓ 16	Remarkably improved	(++)	(-)
24	32, M., 59	Bronchiectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. aureus</i> (++) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	36.7 ↓ 36.7	9700 ↓ 6900	3(+) ↓ (+)	27 ↓ 15	Not changed	(++)	(-)
25	47, F., 52	Bronchiectasis (Gall stone)	200mg×3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.6	10300 ↓ 8900	3(+) ↓ (+)	60 ↓ 43	Not changed	(++)	(-)
26	75, M., 51	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	200mg×3 (7) 4.2g	<i>K. ozaenae</i> (++) ↓ Normal flora	38.4 ↓ 36.7	11000 ↓ 8100	6(+) ↓ (+)	54 ↓ 90	Not examined	(++)	(-)
27	70, M., 48	Bronchiectasis (Pul. tbc.)	200mg×3 (7) 4.2g	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few Normal flora	38.4 ↓ 36.0	10100 ↓ 9800	6(+) ↓ 4(+)	35 ↓ 46	Not examined	(++)	(-)
28	74, F., 40	Bronchopneumonia (Heart failure)	200mg×3 (14) 8.4g	Normal flora ↓ Normal flora	36.0 ↓ 35.9	3300 ↓ 3300	(+) ↓ (-)	32 ↓ 36	Moderately improved	(++)	(-)
29	58, F., 42	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	200mg×3 (8) 4.8g	Normal flora ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.0	3800 ↓ 3900	2(+) ↓ (-)	32 ↓ 36	Moderately improved	(++)	(-)
30	67, M., 47	Asthma Br. + infection	200mg×3 (7) 4.2g	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.8	9000 ↓ 4900	5(+) ↓ (+)	41 ↓ 7	Not changed	(++)	(-)

* (++) Excellent, (++) Good, (+) Fair, (-) Poor

Table 2-4 Clinical and Bacteriological Efficacy of BAY o 9867

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X - F	Effect*	Side effect Remarks
31	73, M., 38	Pul. emphysema + infection	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	36.5 ↓ 36.6	8700 ↓ 5400	4 (+) 2 (+)		Not changed	(+)	(-)
32	61, F., 31	Chronic bronchitis	400mg×2 (7) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>E. coli</i> , a few ↓ Normal flora	38.1 ↓ 36.4	7800 ↓ 5300	2 (+) (-)	61 ↓ 40	Not examined	(+)	(-)
33	74, M., 63	Chronic bronchitis	300mg×3 (7) 400mg×2 (7) 9.8g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.2	10300 ↓ 6600	(+) 3 (+)	87 ↓ 70	Not changed	(+)	GOT 30→46→18 GPT 31→39→19
34	64, M., 57	Chronic bronchitis	400mg×2 (8) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	36.8 ↓ 36.9	6100 ↓ 5100	(-) (-)	28 ↓ 22	Not examined	(?)	(-)
35	55, F., 63	Bronchiectasis (DM)	400mg×2 (7) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Normal flora	36.4 ↓ 35.5	5500 ↓ 4900	(-) (-)	29 ↓ 27	Not examined	(?)	GPT 16→35
36	60, F., 54	Chronic bronchitis	400mg×2 (8) 5.6g	Normal flora ↓ Normal flora	36.2 ↓ 36.4	7200 ↓ 5900	(-) (-)	53 ↓ 24	Not examined	(?)	(-)
37	30, F., 45	P. A. P. (D. P. B.)	400mg×2 (8) 5.6g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	38.9 ↓ 40.0	14100 ↓ 12100	5 (+) 6 (+)	24 ↓ 33	Not changed	(?)	(-)

* (##) Excellent, (+) Good, (+) Fair, (-) Poor, (?) not evaluated

Table 3 Clinical efficacy of BAY o 9867

	(#)	(+)	(+)	(-)	?	Total
Pneumonia	1	4				5
Asthma Br. + infection		1				1
Pul. emphysema + infection		1				1
P. A. P.				1		1
Bronchiectasis		4	2		1	7
Chronic bronchitis	1	10	3	2	2	18
D. P. B.		2	2			4
Total	2	22	7	2	4	37

Efficacy rate 24/33 (72.7%)

Table 4 Bacteriological effect of BAY o 9867

Isolates	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. aureus</i>	5	4	1	
<i>S. pneumoniae</i>	8	5	1	
<i>H. influenzae</i>	14	13	1	
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>K. aerogenes</i>	4	3	1	
<i>K. ozaenae</i>	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	4	3		1
Total	38	31	4	3

Table 5 Strains appearing after treatment with BAY o 9867

<i>H. influenzae</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	3

例 (62.5%) が除菌, 1 例が減少し, 残りの 2 例においては本剤投与後も不变であった。*S. aureus* が 5 例, *P. aeruginosa* が 4 例, *K. aerogenes* が 4 例にみられたが, それぞれ 4 例 (80.0%), 3 例 (75.0%), 3 例 (75.0%) が除菌された。*P. aeruginosa* の 1 例は本剤投与後も不变であった。その他, *E. coli* 1 例, *K. ozaenae* 1 例, *P. vulgaris* 1 例がみられたが, いずれも除菌された。全体的な菌の消失率をみてみると, 38 株中除菌されたもの 31 株 (81.6%), 減少したものの 4 株 (10.5%), 不変のもの 3 株 (7.9%) であった。なお治療後に新しく出現した菌種として, *H. influenzae* 1 株, *P. aeruginosa* 3 株が認められた。

III. 副作用

Table 2 の右端に各症例の自他覚的な副作用を示し, Fig. 24~26 に本剤投与前後における, 血液検査 (Hb, 血小板数), 肝機能 (GOT, GPT, ALP), 腎機能 (BUN,

Creatinine) の変動を示した。症例 5 は本剤投与後 5 日目より皮膚瘙痒感, 7 日目より嘔声が出現したが, 本剤の投与は 1 週間続けられ, 自覚症状は 2~3 週間後に改善した。この症例は, 以前にもペニシリン系およびセフェム系抗生素に対するアレルギー症状の既往歴を有するものであった。

本剤使用前後の臨床検査値の変動としては, 症例 13において末梢血好酸球の一過性上昇を認めた。症例 16 では GPT の一過性上昇がみられたが, 本例は慢性肝炎を合併した症例であり, 本剤との関係は明らかではなかった。そのほか症例 17 で ALP, 症例 20 で LDH, 症例 33 で GOT と GPT, 症例 35 で GPT のそれぞれ一過性上昇を認めた。

IV. 考察

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツのバイエル社により, 新しく開発されたキノリンカルボン酸系の経口抗生物質で, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して, 幅広く優れた抗菌活性を有すると報告されている¹¹。

本剤の抗菌活性に関して, 教室保存の標準菌株と臨床分離株を対象として, *in vitro* での MIC を検討した。その結果, 本剤はすべての菌種に対して極めて優れた抗菌

Fig. 24 Laboratory data before and after administration of BAY o 9867

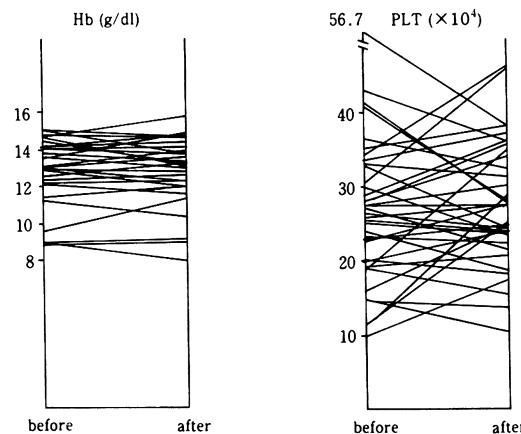


Fig. 25 Laboratory data before and after administration of BAY o 9867

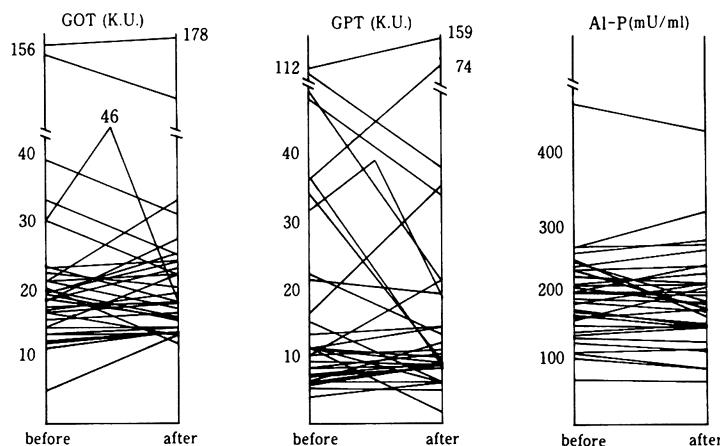
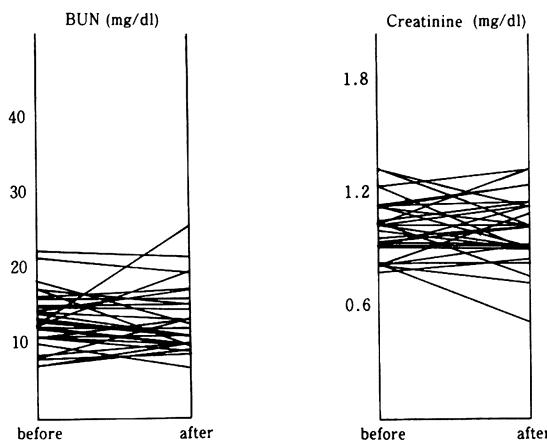


Fig. 26 Laboratory data before and after administration of BAY o 9867



活性がみられ、比較対象となった近縁の経口抗菌剤である NA, PPA よりは 4~9 管程度、NFLX よりは 1~4 管程度優れた成績であった。とくにグラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は優れており、*H. influenzae* に対する MIC 値のピークは 0.0125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、その他大半のグラム陰性菌に対しても MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を示した。また *P. aeruginosa* に対しても MIC のピークは 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にみられ、NFLX よりも 3 管優れた成績であった。アミノグリコシド系抗生剤 (GM, SISO および AMK) との比較では、*S. aureus* と *S. epidermidis* に対する本剤の MIC のピーク (それぞれ 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) が GM および SISO よりも 1~2 管劣った以外は、すべての菌種に対して本剤は最も優れた抗菌活性を有していた。

M. pneumoniae 標準株および臨床分離株、合計 20 株に対する本剤の MIC は 0.2~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、そのピークは 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にみられた。これは OFLX とほぼ同様、ENX よりも 4 管優れた成績であった。

慢性気道感染症の患者に、本剤 300 mg を経口投与した場合の血中濃度のピークは投与後 1 時間目にみられ、1.71~1.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。このときの喀痰中濃度のピークは 1~3 時間目にみられ、0.60~0.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、血中濃度のピークの 32~58% の値であった。本剤の喀痰中への移行は NFLX とほぼ同等で³⁾、ENX および OFLX よりは劣る成績であった^{4,5)}。本剤の血中および喀痰中の濃度のピークは、*Enterococcus* と *S. pneumoniae* を除くすべての菌種の MIC のピーク値を上回っており、これらの菌種による呼吸器感染症においては、充分効果が期待できるものと思われた。

臨床的に本剤を投与した 37 例はいずれも呼吸器感染症で、1 回量 100~400 mg を 1 日 2~3 回経口投与した。臨床効果判定可能な 33 例中 24 例が有効以上で、その有効率は 72.7% と高率であった。細菌学的効果では、*H. influenzae* が 14 例中 13 例 (92.9%) が除菌されており、そのほか *S. aureus* が 5 例中 4 例 (80.0%)、*K. aerogenes* と *P. aeruginosa* がともに 4 例中 3 例 (75.0%) 除菌された。この成績は、これらの菌種に対する本剤の MIC

が極めて良好なことをよく反映したものと考えられた。一方 *S. pneumoniae* に対しては 8 例中 5 例 (62.5%) が除菌されたものの、2 例 (25.0%) は不变であり、これは本剤の喀痰中への移行濃度と *S. pneumoniae* に対する MIC との相対的な関係によるものと思われた。総合すると本剤は、今回の検討の対象となった呼吸器感染症患者からの分離菌に対しては、比較的良好な除菌効果を認め、とくにグラム陰性菌に対しては優れた効果を認めた。

副作用としては、1 例に皮膚瘙痒感および嘔声がみられ、検査値異常としては 1 例に好酸球の一過性上昇、そのほか 5 例に GOT, GPT, ALP あるいは LDH の一過性上昇を認めたが、いずれも重篤な症状をきたしたものではなかった。

以上述べたごとく、BAY o 9867 はグラム陽性および陰性の幅広い菌種に対して、極めて優れた抗菌活性を有する薬剤であり、副作用も少なく、呼吸器感染症の分野においても非常に有用性の高い優れた経口剤であると思われた。

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) 山口恵三：ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30 : 1515~1516, 1982
- 3) 重野芳輝、齊藤 厚、原 耕平、他 (2 施設) : AM-715 に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4) : 359~369, 1981
- 4) 渡辺講一、齊藤 厚、原 耕平、他 (関連施設) : AT-2266 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 590~601, 1984
- 5) 山口恵三、齊藤 厚、原 耕平、他 (4 施設) : DL-8280 の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32 (S-1) : 487~508, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867

HIRONOBU KOGA, MASAO NAGASAWA, HIROKO NAKAZATO, NAOFUMI SUYAMA,
KOICHI WATANABE, HIROSHI TOMITA, KENJI MORI, YOSHIAKI FUKUDA,
MUNETAKA KOMORI, HIKARU TANAKA, NAOMI ITO, KIYO FUJITA,
AKIMITSU TOMONAGA, YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA, KINICHI IZUMIKAWA,
MASATAKA HIROTA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KAZUO NODA, CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAWARA and KEIZO YAMAGUCHI

Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

TAKASHIGE MIYAZAKI, TSUNEO TSUTSUMI, TSUNETOSHI KOTEDA

Co-studied Hospital of The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

Laboratory and clinical studies on BAY o 9867, a new antimicrobial agent, were carried out and the results were as follows:

1. Antibacterial activity: The *in vitro* activity of BAY o 9867 was determined against 29 standard strains and 590 clinical isolates including 18 different species by a microbroth dilution method and compared with those of nalidixic acid (NA), pipemidic acid (PPA), norfloxacin (NFLX), gentamicin (GM), sisomicin (SISO) and amikacin (AMK).

As the results, BAY o 9867 showed excellent activity to both gram-positive cocci and gram-negative bacilli of standard strains. Furthermore, this was 16 to 512 times more effective than that of NA or PPA and 2 to 16 times than that of NFLX against the all kinds of species of clinical isolates.

MICs of BAY o 9867 against *Mycoplasma pneumoniae* (2 standard strains and 18 clinical isolates) were 0.2 ~ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$. This was so close to that of OFLX and 16 times more effective than that of ENX.

2. Serum and sputum levels in chronic respiratory infections : Two patients with chronic bronchitis were given 300 mg of BAY o 9867 orally. The peak serum levels were 1.71 ~ 1.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ one hour after administration, and the peak sputum levels were 0.60 ~ 0.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 ~ 3 hours after administration, respectively.

3. Clinical effects and adverse reaction: Thirty seven patients with respiratory infection (Pneumonia 5, Chronic bronchitis 18, Bronchiectasis 7, Diffuse panbronchiolitis 4, Bronchial asthma with infection 1, Emphysema with infection 1, PAP 1) were treated with BAY o 9867. Overall efficacy rate was 72.7% (24/33) (excellent 2, good 22, fair 7, poor 2, not evaluable 4). As a side effect, Pruritus dermal and hoarseness were observed in one patient. The transient slight elevation of eosinophil, GOT, GPT, ALP and LDH were noted in 6 patients.