

## 慢性呼吸器感染症における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的有用性に関する研究

穴戸春美・松本慶蔵・土橋賢治

力富直人・宇塚良夫・田口幹雄

原田知行・高橋 淳・鈴木 寛・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は新開発の第 2 世代 DNA gyrase 阻害剤である。私共は、本剤を呼吸器感染症に臨床応用するため、*in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行性などを検討すると共に、臨床的有用性の評価を行った。

呼吸器病原性の明確な臨床分離株を用いて *in vitro* 抗菌力を測定した。BAY o 9867 は、同時測定した第 1 世代 (NA, PPA), 第 2 世代 (NFLX, OFLX, ENX) DNA gyrase 阻害剤と比較して、最も優れていた。即ち、BAY o 9867 の  $10^6$ cfu/ml, 1 白金耳接種時の MIC<sub>50</sub> は、*Haemophilus influenzae*  $\leq 0.013 \mu\text{g/ml}$ , *Streptococcus pneumoniae*  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , *Branhamella catarrhalis*  $0.1 \mu\text{g/ml}$ , *Pseudomonas aeruginosa*  $0.39 \mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella pneumoniae*  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。

慢性呼吸器感染症患者 7 例における BAY o 9867 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 食後経口投与中の最高喀痰中濃度は、 $0.13\sim 0.65 \mu\text{g/ml}$  (平均値  $0.38 \mu\text{g/ml}$ ) であり、うち 2 例における喀痰中移行率は、134.1%, 68.6% であった。

慢性呼吸器感染症 22 例において BAY o 9867 経口投与 (1 回 200 mg, 1 日 3 回, 食後) の臨床的有用性を検討した。有効 15 例, やや有効 7 例で、著効および無効例はなく、有効以上の有効率は 68.2% であった。*H. influenzae* (9 株) と *B. catarrhalis* (7 株) の全株が消失した。*S. pneumoniae* 1 株が菌交代症の交代菌として出現した。副作用は 22 例中 1 例に軽度、一過性の GOT, GPT の上昇を認めたのみであった。

BAY o 9867 は、呼吸器感染症に対し経口投与で臨床的有用性の高い第 2 世代 DNA gyrase 阻害剤のひとつであると結論される。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin)<sup>1)</sup> は、Bayer AG (Germany) によって新たに開発された第 2 世代 DNA gyrase 阻害剤<sup>2)</sup>である。化学構造上、Fig. 1 に示すように、他の第 2 世代 DNA gyrase 阻害剤と同様に F (フッ素) と piperazinyl 基が導入され、基本骨格はキノロンカルボン酸基であり、1 位に cyclopropyl 基を有するのが特徴である。

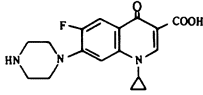
今回、私共は、BAY o 9867 を呼吸器感染症に臨床応用するため、呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力, 慢性呼吸器感染症患者における本剤経口投与後の喀痰中移行などに関する基礎的研究を行い、さらに慢性呼吸器感染症患者における本剤の臨床的有用性を検討し、すでに私共が報告した他の第 2 世代 DNA gyrase 阻害剤——Norfloxacin (NFLX)<sup>3)</sup>, Ofloxacin (OFLX; DL-8280)<sup>4)</sup>, Enoxacin (ENX; AT-2266)<sup>5)</sup>——と比較して考察を加えたので、報告する。

### I. 方 法

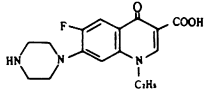
#### 1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法を用いて呼吸器感染症患者の喀痰より  $\geq 10^7$ /ml に分離された病原性の明確な臨床分離株で、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 41 株, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 31 株, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) 24 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 30 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 22 株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は、*H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% 馬脱繊維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて、37°C, 18 時間培養後の菌液を使用した。接種菌液の菌量は、各々、同一の broth にて希釈し、 $10^6$ cfu/ml とした。被検菌株の接種にはタイピングアバラーツ D 型を用い、

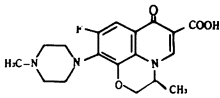
Fig. 1 Chemical structures of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) and other second generation DNA gyrase inhibitors.



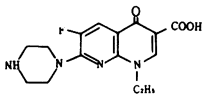
Ciprofloxacin (BAY o 9867; BAYER)



Norfloxacin (NFLX; AM-715; KYORIN)



Ofloxacin (OFLX; DL-8280; DAIICHI)



Enoxacin (ENX; AT-2266; DAINIPPON)

MIC 測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae* には 5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% 馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

### 2. BAY o 9867 の体内濃度測定法

BAY o 9867 の濃度測定は、*E. coli* KP を検定菌とし、Heart Infusion agar (BBL) を検定培地とする cup 法を用いた。標準希釈系列の作製には、Moni-Trol I (DADE) および 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定には前者、尿中濃度の測定には後者を用いて算出した。

なお、喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を喀痰量の 1/5 量加えて homogenize した後、また尿は 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) にて希釈した後、検体とした。

### 3. 臨床的有用性の検討

#### 1) 対象症例

BAY o 9867 経口投与の対象とした症例は、慢性呼吸器感染症 22 例 (慢性気管支炎 14 例, 気管支拡張症 6 例, 慢性細気管支炎 2 例) である。

#### 2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する BAY o 9867 の投与は、本剤の *in vitro* 抗菌力、喀痰中移行性などを考慮して、1 回量 200 mg, 1 日 3 回, 毎食後の経口投与とした。

#### 3) 臨床効果判定基準

既報<sup>6)</sup>に準じて、起炎菌の消長、自覚症状、他覚症状、臨床検査所見などにに基づき、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

#### 4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査などを実施し、副作用の有無を検討した。

## II. 成績

### 1. 呼吸器病原菌に対する BAY o 9867 および他の DNA gyrase 阻害剤の MIC 測定成績

MIC を測定した抗菌剤は、BAY o 9867, OFLX, ENX, NFLX, Pipemidic acid (PPA), Nalidixic acid (NA), Amoxycillin (AMPC), Cefaclor (CCL) の 8 薬剤である。

#### 1) *H. influenzae*

BAY o 9867 の MIC は  $\leq 0.013 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に分布し、極めて優れた抗菌力を示した。また AMPC 耐性菌に対しても AMPC 感受性菌と同様に BAY o 9867 は高い抗菌力を示した (Fig. 2)。

#### 2) *S. pneumoniae*

BAY o 9867 の MIC は  $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、OFLX とほぼ同一で、NFLX や ENX より約 4 倍の強い抗菌力を示した。しかし、経口  $\beta$ -lactam 剤の AMPC, CCL よりは劣っていた (Fig. 3)。

#### 3) *B. catarrhalis*

BAY o 9867 の MIC は  $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に分布し、測定薬剤中最も優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。

#### 4) *P. aeruginosa*

BAY o 9867 の MIC は  $\leq 0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  に分布し、NFLX の約 2 倍, OFLX と ENX の約 4 倍優れた抗菌力を示した (Fig. 5)。

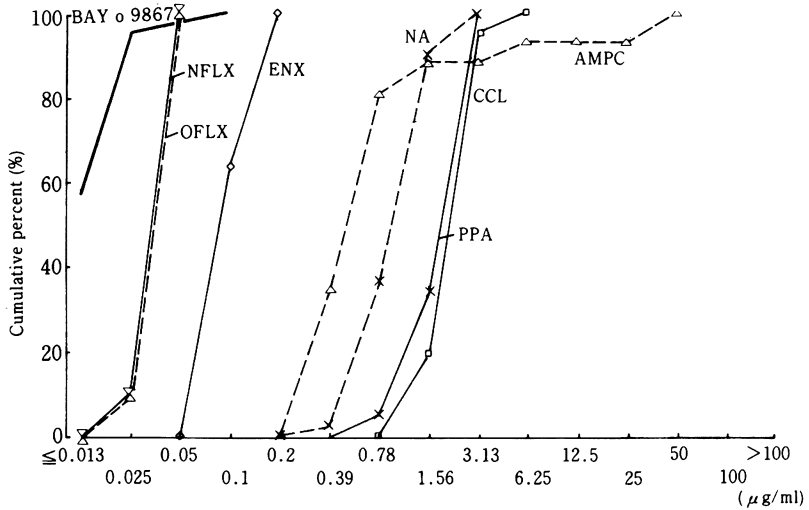
#### 5) *K. pneumoniae*

BAY o 9867 の MIC は  $\leq 0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  に分布し、測定薬剤中最も優れた抗菌力を示した (Fig. 6)。

### 2. 慢性呼吸器感染症患者における喀痰中濃度等の測定成績

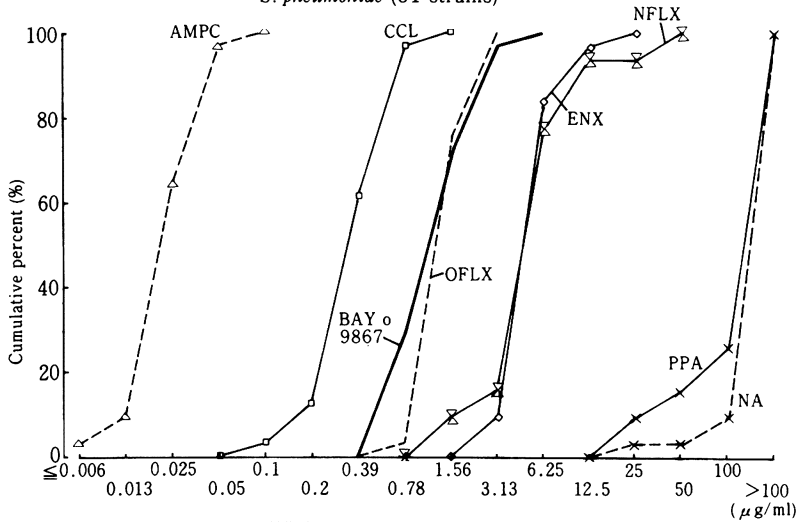
喀痰中濃度を測定した 7 症例の最高喀痰中濃度、喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比) を、対象患者の診断、基礎疾患、投与量とともに一括して Table 1 に示す。各症例毎の喀痰中濃度の分布を Fig. 7 に示す。7 症例における BAY o 9867 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 食後経口投与中の最高喀痰中濃度は、 $0.13 \sim 0.65 \mu\text{g/ml}$  (平均値  $0.38 \mu\text{g/ml}$ ) であり、うち 2 例における喀痰中移行率は、134.1% (Case No. 1), 68.6%

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*H. influenzae* (41 strains)



DRUG	$\leq 0.013$	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	23	16	1	1											
OFLX		4	37												
ENX				26	15										
NFLX		4	37												
PPA							2	12	27						
NA						1	14	22	4						
AMPC						14	19	3		2			3		
CCL								8	31	2					

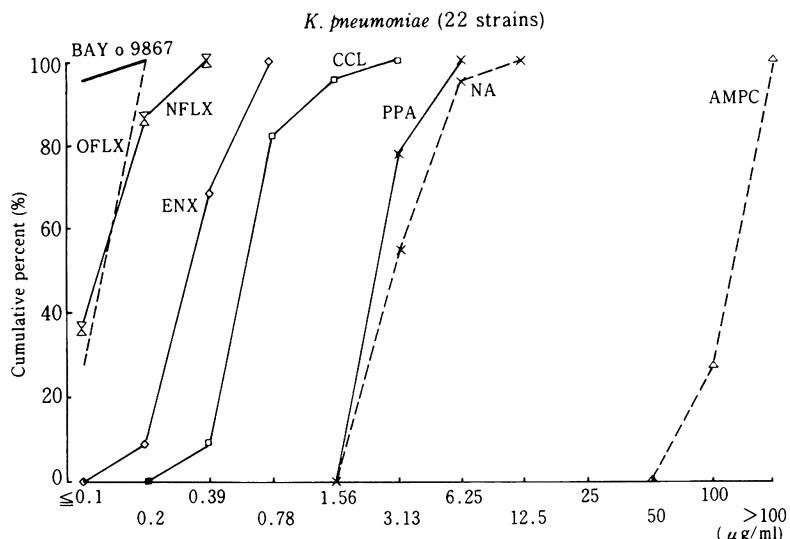
Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. pneumoniae* (31 strains)



DRUG	$\leq 0.006$	0.013	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								9	13	8	1					
OFLX								1	22	8						
ENX										3	23	4	1			
NFLX									3	2	19	5		2		
PPA													3	2	3	23
NA													1		2	28
AMPC	1	2	17	10	1											
CCL					1	3	15	11	1							



Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



DRUG	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	21	1										
OFLX	6	16										
ENX		2	13	7								
NFLX	8	11	3									
PPA						17	5					
NA						12	9	1				
AMPC											6	16
CCL			2	16	3	1						

Table 1 Maximal sputum levels and peak serum levels of BAY o 9867 in 7 patients with chronic respiratory infections

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Daily dose	Maximal sputum level (µg/ml)	Peak serum level (µg/ml)	Sputum Serum ratio (%)
1	S. O., 72y. o., M., 55kg	Chronic bronchiolitis	R. A., Rheumatoid lung	200mg × 3	0.59	0.44	134.1
2	S. Y., 56y. o., F., 44kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	200mg × 3	0.24	0.35	68.6
3	O. H., 78y. o., M., 50kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	200mg × 3	0.31		
4	H. K., 86y. o., M., 45kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	200mg × 3	0.36		
5	K. U., 75y. o., F., 46kg	Bronchiectasis	Old pulmonary tbc.	200mg × 3	0.35		
6	T. I., 62y. o., M., 56kg	Bronchiectasis	None	200mg × 3	0.13		
7	S. Y., 78y. o., M., 44kg	Chronic bronchitis	Lung cancer	200mg × 3	0.65		

(Case No. 2) であった。

7例中2例 (Case No. 1, 2) で測定した血中濃度測定成績を Fig. 8 に示す。また、投与後24時間までの累積尿中排泄率は、Case No. 1 で14.2%、Case No. 2 で48.8%であった。Case No. 1 では、腎機能低下のため、血中濃度の持続、尿中排泄率の低下が認められた。

3. 慢性呼吸器感染症における臨床的有用性

臨床的有用性の検討のため、BAY o 9867 を投与した22症例の概要を Table 2 に、臨床検査成績を Table 3

に示す。

1) 臨床効果の検討

BAY o 9867 の効果判定は、22例中、有効15例、やや有効7例で、著効および無効と判定された症例はなく、有効以上の有効率は68.2%であった。

喀痰定量培養法により起炎菌を推定するとともに、治療効果の判定と交代菌の推定を行った。起炎菌の消長および菌交代症の交代菌などについての細菌学的効果の成績を一括して Table 4 に示す。*H. influenzae* (9株) と

Fig. 7 Sputum concentrations during oral administrations of BAY o 9867 600mg per day in 3 divided doses in 7 patients with chronic respiratory infections

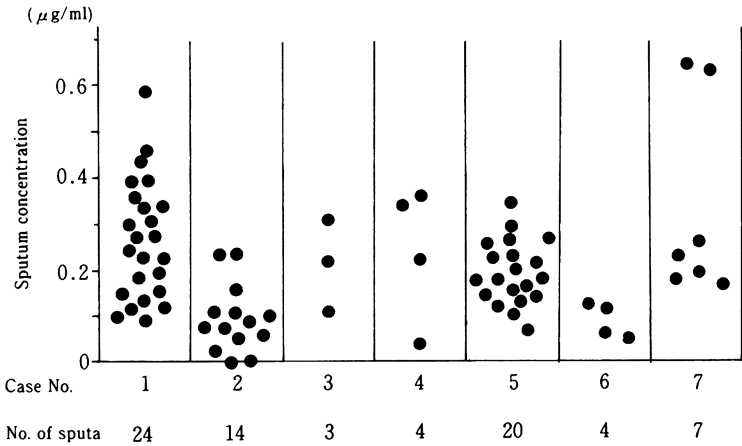


Fig. 8 Serum levels in 2 patients with chronic respiratory tract infections after a dose of 200mg of BAY o 9867 orally administered

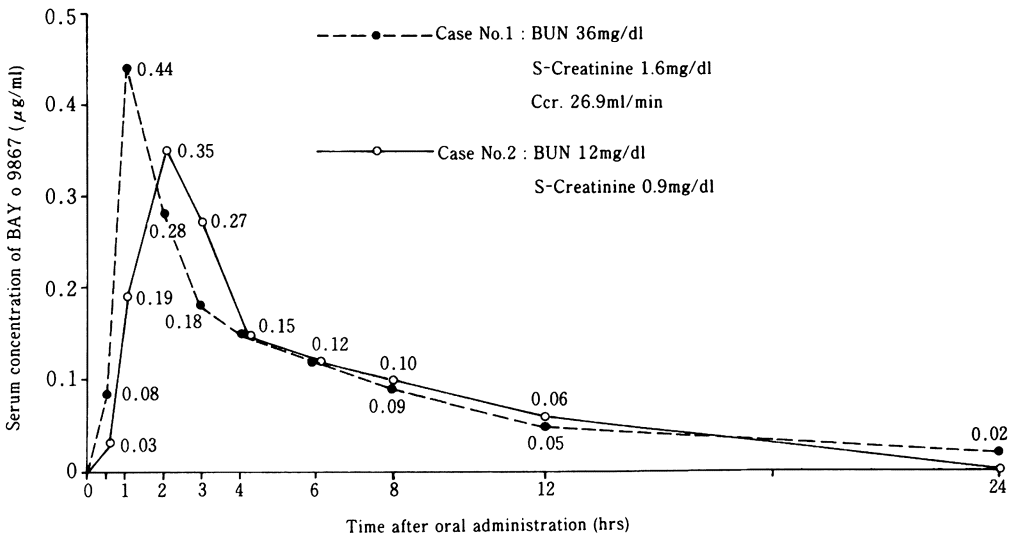


Table 2 - 1 Results of the treatment with BAY o 9867 for chronic respiratory tract infections

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ : at $10^6$ cfu/ml)						BAY o 9867 P. O.			Clinical effect	Side effect
					BAY o 9867	NFLX	NA	AMPC	CCL	Daily dose	Duration	Total dose			
1	I. U., 77y. o., M., 45kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	4.2g	Fair	None
2	O. H., 78y. o., M., 50kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	4.2g	Good	None
3	H. M., 63y. o., F., 57kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.013	0.10	0.39	0.39	1.56	1.56	200mg × 3	7days	4.2g	Good	Transient, slight elevations of transaminases
4	M. Y., 49y. o., M., 52kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ (-)	$\leq 0.006$	0.025	0.39	0.39	1.56	1.56	200mg × 3	7days	4.2g	Good	None
5	K. U., 75y. o., F., 46kg	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis	<i>H. influenzae</i> $9 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	4.2g	Good	None
6	T. I., 62y. o., M., 56kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	4.2g	Fair	None
7	K. O., 72y. o., M., 52kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	400mg × 2	7days	5.6g	Good	None
8	M. S., 68y. o., F., 60kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> $6 \times 10^8/\text{ml}$ <i>S. aureus</i> $3 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ <i>S. aureus</i> $4 \times 10^7/\text{ml}$	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	3.8g	Fair	None
9	O. T., 59y. o., M., 40kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	<i>H. influenzae</i> $6 \times 10^8/\text{ml}$ <i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ <i>S. pneumoniae</i> $6 \times 10^8/\text{ml}$	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	4.2g	Fair	None
10	K. O., 54y. o., M., 53kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	0.78	6.25	> 100	0.013	> 100	> 100	200mg × 3	7days	4.2g	Good	None
11	H. Y., 80y. o., M., 61kg	Chronic bronchitis	None	<i>S. pneumoniae</i> $7 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ <i>S. pneumoniae</i> $5 \times 10^6/\text{ml}$	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7days	4.2g	Fair	None

Table 2 - 2 Results of the treatment with BAY o 9867 for chronic respiratory tract infections

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ : at $10^6$ cfu/ml)					BAY o 9867 P. O.			Clinical effect	Side effect
					BAY o 9867	NFLX	NA	AMPC	CCL	Daily dose	Duration	Total dose		
12	S. F., 64y. o., F., 58kg	Bronchiectasis	None	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$	N. T. 0.025 0.025	N. T. 0.10 0.10	N. T. 25 12.5	N. T. >100 >100	N. T. >100 >100	200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
13	H. K., 86y. o., M., 45kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	<i>S. pneumoniae</i> $3 \times 10^6/\text{ml}$ <i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
14	T. T., 80y. o., M., 52kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	<i>B. catarrhalis</i> $9 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.05	0.006	0.10	0.013	0.20	200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
15	H. O., 73y. o., F., 64kg	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.05	0.20	6.25	3.13	0.78	200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
16	H. O., 73y. o., F., 64kg	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.025	0.20	6.25	3.13	0.78	200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
17	S. Y., 78y. o., M., 44kg	Chronic bronchitis	Lung cancer	<i>B. catarrhalis</i> $6 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	N. T.	200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
18	S. O., 72y. o., M., 55kg	Chronic bronchiolitis	R. A., Rheumatoid lung	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-) ↓ <i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^8/\text{ml}$	N. T. 0.10 0.39	N. T. 0.20 1.56	N. T. >100 >100	N. T. >100 >100	N. T. >100 >100	200mg × 3	11 days	6.6g	Good	None
19	S. O., 72y. o., M., 55kg	Chronic bronchiolitis	R. A., Rheumatoid lung	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^4/\text{ml}$	0.20 0.39	0.78 1.56	>100 >100	>100 >100	>100 >100	200mg × 3	7 days	4.2g	Fair	None
20	S. Y., 56y. o., F., 44kg	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^4/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^6/\text{ml}$	0.20 1.56	0.78 6.25	>100 >100	>100 >100	>100 >100	200mg × 3	6 days	3.6g	Fair	None
21	T. I., 62y. o., M., 56kg	Bronchiectasis	None	Normal flora ↓ Normal flora						200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None
22	K. K., 58y. o., M., 60kg	Chronic bronchitis	C. P. E.	Normal flora ↓ Normal flora						200mg × 3	7 days	4.2g	Good	None



Table 3 - 1 Laboratory findings before and after the treatment with BAY o 9867

Case No.	Before After	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hgb. (g/dl)	Hct. (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Ba. (%)	Eo. (%)	Neu. (%)		Lp. (%)	Mo. (%)	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	CPT (U)	Al-P (U)	γ-CTP (U)	T. P. (g/dl)	Bil. (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	CRP	ESR (mm/h)
								St. Seg.	Seg.									Dir.	Total						
1	Before	426	12.5	42.0	3700	0	4	4	45	47	0	23.1	43	18	8.6	76	8.2	0.4	20	1.6	140	3.8	104	+	25
	After	395	12.3	39.0	4400								23.0	79	27	17.0	94	7.8	0.7	20	1.4	138	3.5	107	+
2	Before	410	14.7	41	11200	0	0	8	73	18	1	45	28	8.1	59	7.6	0.7	24	1.1	140	4.1	96	4+	114	
	After	444	14.3	44	7300	0	4	3	61	30	2	28.0	23	17	5.4	38	7.0	0.6	12	1.0	140	3.9	96	+	38
3	Before	474	13.5	42.9	6900	2	4	6	51	36	1	30.7	42	24	295	15	7.7	0.2	5	1.0	144	4.4	106	(-)	7
	After	426	13.2	38.5	5600	2	14	3	39	41	1	30.2	19	18	253	11	7.1	0.3	7	1.0	147	4.3	107	(-)	7
4	Before	510	14.8	45.9	7900	1	0	5	65	27	2	33.9	19	8	160	19	8.0	0.2	6	1.1	143	4.1	102	2+	
	After	490	14.2	44.2	7200	0	0	5	52	38	5	31.7	19	10	162	21	7.7	0.2	5	1.0	144	4.4	106	(-)	
5	Before	382	13.2	37	6500	0	1	1	43	55	0	24.0	20	13	14	14	7.8	0.2	7	0.9	141	5.0	105	(-)	45
	After	391	14.3	38	5200	0	4	1	37	55	3	22.0	22	13	12	12	7.2	0.6	23	1.0	143	4.2	105	(-)	37
6	Before	492	14.2	45.1	6900	0	0	6	49	42	3	24.0	44	27	167	111	8.0	0.3	8	0.9	145	3.9	106	(-)	
	After	502	14.8	44.9	9000	1	1	0	67	30	1	22.7	42	26	180	139				13	0.9	140	3.7	104	2+
7	Before	478	15.5	46	7300	0	1	0	65	32	2	19.8	27	15	13.1		7.5	0.7	15.3	0.9	140	4.0	106	1+	40
	After	453	14.7	44	4400	0	0	0	50	47	3	18.8	18	16	13.6		7.1	0.7	11.2	1.0	145	3.7	103	(-)	16
8	Before	492	14.9	44	6800	1	1	0	58	40	0	27.4	16	10	10.0	5.2	8.9	0.5	18.8	1.2	138	5.1	99	1+	33
	After	476	14.3	42	4600	2	3	0	49	44	2	24.7	16	8	9.0	4.4	8.5	0.6	20.5	1.1	139	4.6	102	1+	36
9	Before	413	13.5	39.0	3600	0	2	1	39	42	16	20.8	20	12	131	28	6.8	0.2	5	1.0	142	4.4	106	(-)	27
	After	426	13.7	40.5	4900	0	0	1	64	26	9	19.0	40	29	167	27	7.7	0.2	6	1.0	143	4.6	106	1+	12
10	Before	463	12.1	38.3	6400	2	3	2	52	39	2	14.3	47	57	198	15	7.0	0.4	1.0	0.9	145	4.4	105	(±)	22
	After	460	12.1	38.3	4600	1	3	0	35	60	1	16.0	57	61	187	14	7.1	0.2	0.8	1.0	144	4.6	107	(-)	
11	Before	487	16.7	45.6	8600	2	1	4	61	25	7	22.0	24	16	5.6	17	8.2	0.1	0.6	1.3	143	4.8	100	3+	60
	After	496	15.3	46.9	6500	1	0	2	55	30	12	24.2	23	17	6.9	19	8.6	0.2	0.7	1.4	144	4.8	104	3+	

Table 3 - 2 Laboratory findings before and after the treatment with BAY o 9867

Case No.	Before After	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hgb. (g/dl)	Hct. (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Ba. Eo. (%)	Neu. (%)		Lp. (%)	Mo. (%)	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	γ-GTP (U)	T. P. (g/dl)	Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	CRP	ESR (mm/h)	
							St. Seg.	S. Seg.									Dir.	Total								
12	Before	435	12.2	38.6	7100	0	5	60	32	3	26.7	12	9	166	12	8.0	0.2	0.5	14	1.2	144	3.8	105	5+	71	
	After	417	11.5	35.5	5100	0	1	3	56	37	3	35.4	21	18	142	14	7.3	0.2	0.4	10	1.1	145	4.5	109	(±)	
13	Before	417	14.2	38	6500	0	8	2	49	41	20.8	41	13	4.9	14	7.6		0.6	20	1.1	144	3.8	106	4+	28	
	After	384	11.0	36	4000	0	14	1	29	56	0	23.9	16	13	4.0	6.2		0.6	21	1.1	144	3.6	107	+	12	
14	Before	516	16.6	50.8	7000	0	4	74	20	2	19.5	33	15	169	39	7.1	0.5	1.3	15	1.2	144	4.6	101	6+	50	
	After	494	16.7	49.7	6900	2	2	4	68	21	3	30.5	22	21	142	34	7.2	0.1	0.4	12	1.1	146	4.4	103	2+	58
15	Before	545	14.3	45.4	8400	1	5	58	30	1	26.2	15	7	193	19	7.2	0.1	0.3	10	0.9	143	4.3	101	3+	33	
	After	546	14.6	45.6	8300	2	9	6	52	26	5	30.5	19	8	209	18	7.4	0.2	0.5	7	0.9	147	4.7	103	+	21
16	Before	472	13.1	40.3	11100	0	8	69	19	3	26.0	17	9	170	16	6.8	0.2	0.5	9	0.8	145	4.0	103	5+		
	After	490	13.1	41.4	7700	0	5	7	66	19	3	34.6	19	10	159	14	6.7	0.2	0.4	9	0.8	146	4.1	102	+	
17	Before	366	10.8	32.2	5700	0	1	3	79	14	3	25.9	15	8	143	12	7.0	0.1	0.3	17	1.1	141	4.6	105	2+	96
	After	370	10.9	32.7	6200	1	2	10	65	15	7	28.2	22	18	132	12	6.8	0.1	0.2	22	1.2	143	4.8	103	2+	83
18	Before	327	9.1	28.6	4300	0	4	71	21	0	26.9	17	11	135	21	6.2	0.1	0.4	22	1.5	142	5.0	106	5+	135	
	After	305	8.9	26.5	4400	0	0	1	77	21	0	29.3	17	25	124	31	5.8	0	0.2	29	1.3	144	4.2	110	2+	125
19	Before	364	10.7	33.5	5100	0	6	83	8	3	22.3	14	8	169		6.6	0.2	0.5	24	1.4	147	4.7	108	3+	94	
	After	358	10.8	33.3	4100	0	1	12	76	9	2	21.0	12	4	165		6.6	0.2	0.5	25	1.5	144	5.1	108	2+	92
20	Before	403	12.0	35.0	5800	0	26	1	36	37	0	22.5	18	21	124	8	6.2	0.2	0.6	12	0.9	146	3.7	109	(-)	11
	After	418	12.2	36.6	5200	1	25	0	30	44	0	21.9	19	16	108	10	6.1	0.2	0.6	15	0.9	142	3.2	106	(-)	7
21	Before	510	14.3	45.9	8700	0	3	9	55	26	7	31.7	19	18	348	155	8.0	0.2	0.5	11	0.9	145	4.4	101	3+	54
	After	490	13.3	43.8	6900	2	0	3	56	38	1	31.5	23	16	219	89	7.8	0.2	0.5	13	0.9	141	4.0	104	(-)	38
22	Before	546	17.7	50	10100	0	2	0	85	11	2	12.9	20	11	9.8	7.3	7.1	0.6	1.6	15.0	1.1	135	4.1	101	2+	2
	After	526	17.0	47	4300	1	0	0	51	44	4	20.3	18	14	9.7	7.8	6.8	0.4	0.7	16.4	1.0	139	3.9	105	+	

Table 4 Bacteriologic results of the treatment with BAY o 9867 for the respiratory tract infections

Organisms	No. of strains	Bacteriologic effect			
		Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected
<i>H. influenzae</i>	9	9			
<i>S. pneumoniae</i>	5	3		1	1
<i>B. catarrhalis</i>	7	7			
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	2	1	
<i>S. aureus</i>	1			1	
Total	26	20	2	3	1

*B. catarrhalis* (7株)の全株が消失したのに対し、*S. pneumoniae* 4株中3株および*P. aeruginosa* 4株中1株が消失したのみであり、また、*S. pneumoniae* 1株が菌交代症の交代菌として出現した。

## 2) 副作用の検討

22症例中、全例に副作用と考えられる症状は認められなかった。臨床検査値では、22例中、1例 (Case No. 3) に GOT (42→57→19), GPT (24→64→18) の一過性軽度上昇が認められたのみであり、その他には、本剤投与による検査値の異常変動はなかった。

## 3) 代表的症例の検討

(1) *H. influenzae* 感染症：慢性気管支炎 (慢性肺気腫) (Case No. 2, Fig. 9)

昭和49年頃より喘鳴、咳嗽が出現した。昭和59年2月25日より咳嗽、膿性痰の増加、ならびに発熱を認め、2月27日、当科入院となった。喀痰塗抹標本検査と喀痰定量培養により、*H. influenzae* が起炎菌と決定され、2月28日からBAY o 9867の1回200 mg, 1日3回、毎食後、経口投与にて治療を開始した。起炎菌 (*H. influenzae*) の速やかな消失と下熱、咳嗽、喀痰量の減少が認められ、CRP、赤沈、WBCの改善とにより、有効と判定した。

(2) *B. catarrhalis* 感染症：慢性気管支炎 (Case No. 16, Fig. 10)

昭和45年頃より咳嗽、喀痰が出現した。昭和50年6月、当科初診、以後、慢性気管支炎の診断にて、入院または外来で治療中であった。昭和58年11月中旬より喀痰、咳嗽の増加があり、喀痰塗抹標本のグラム染色にて好中球内に多数のグラム陰性双球菌の貪食像を認め、喀痰定量培養にて*B. catarrhalis* が  $1 \times 10^7$ /ml (11月29日) に分離された。BAY o 9867を1回200 mg, 1日3回、毎食後、経口投与にて治療を開始したところ、起炎菌 (*B. catarrhalis*) の消失とともに、咳嗽、喀痰の減少、喀痰性状の改善、CRP、WBC、ムコ蛋白などの急性炎症反応の改善が認められ、有効と判定した。起炎菌 (*B. catarrhalis*) に対するMICは、BAY o 9867 0.025  $\mu$ g/

ml, NFLX 0.2  $\mu$ g/ml, NA 6.25  $\mu$ g/ml, AMPC 3.13  $\mu$ g/ml, CCL 0.78  $\mu$ g/ml と測定され、BAY o 9867の*in vitro* 抗菌力は優れていた。

(3) *P. aeruginosa* 感染症：慢性気管支炎 (気管支喘息) (Case No. 20, Fig. 11)

17才頃より気管支喘息に罹患し、40才頃より喀痰を伴うようになり慢性気管支炎といわれ治療を受けていた。昭和59年3月初めから膿性痰の喀出が認められ、かつ喀痰定量培養により*P. aeruginosa* が  $10^7$ /ml 以上に分離されたので、本菌を起炎菌と考え、4月4日よりBAY o 9867 1回200 mg, 1日3回、毎食後、経口投与による治療を開始した。投与4日目に、起炎菌 (*P. aeruginosa*) は  $1 \times 10^4$ /ml まで有意の減少を示したが、再び  $10^6$ /ml のオーダーまで増加した。起炎菌の有意の減少とそれに伴う喀痰量の減少が認められたので、やや有効と判定した。BAY o 9867 投与前の起炎菌 (*P. aeruginosa*) に対するMICは、BAY o 9867 0.2  $\mu$ g/ml, NFLX 0.78  $\mu$ g/ml と測定され、両剤に感受性であったが、BAY o 9867 投与終了後の*P. aeruginosa* に対するMICは、BAY o 9867 1.56  $\mu$ g/ml, NFLX 6.25  $\mu$ g/ml と測定され、投与したBAY o 9867に耐性化するとともに、NFLXにも交差耐性を示した。

(4) *S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* の複数菌感染症：気管支拡張症 (Case No. 12, Fig. 12)

昭和57年3月以来、慢性気管支炎の診断にて当科にて治療を受けている。昭和59年1月16日より37℃～38℃の発熱、咳嗽、膿性痰の増加が認められ、急性増悪と診断して1月17日よりBAY o 9867を1回200 mg, 1日3回、毎食後の経口投与を開始した。喀痰定量培養法により起炎菌は*S. pneumoniae* + *P. aeruginosa* と推定された。本剤の投与により*S. pneumoniae* は消失したが、*P. aeruginosa* は持続した。下熱、喀痰量の減少、喀痰膿性度の改善、CRP、赤沈、ムコ蛋白の改善が認められ、有効と判定した。

## III. 考 察

BAY o 9867は、NA, PPAなどの第1世代DNA

Fig. 9 *H. influenzae* infection:

Chronic bronchitis (O.H., 78y.o., M., 50kg; C.P.E.)

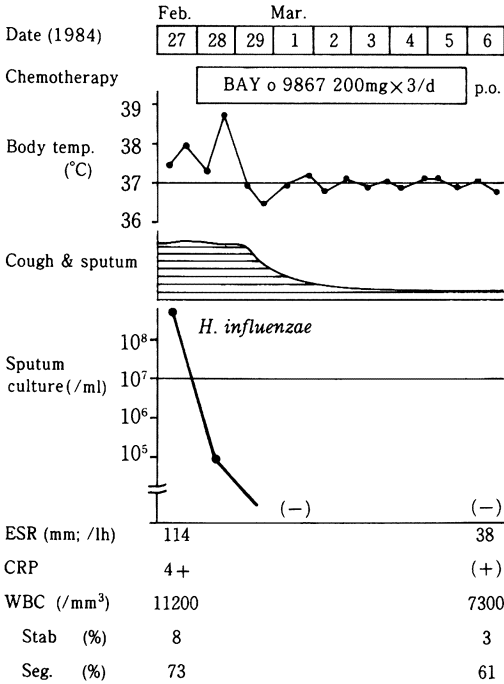


Fig. 11 *P. aeruginosa* infection:

Chronic bronchitis (S.Y., 56y.o., F., 44kg; bronchial asthma)

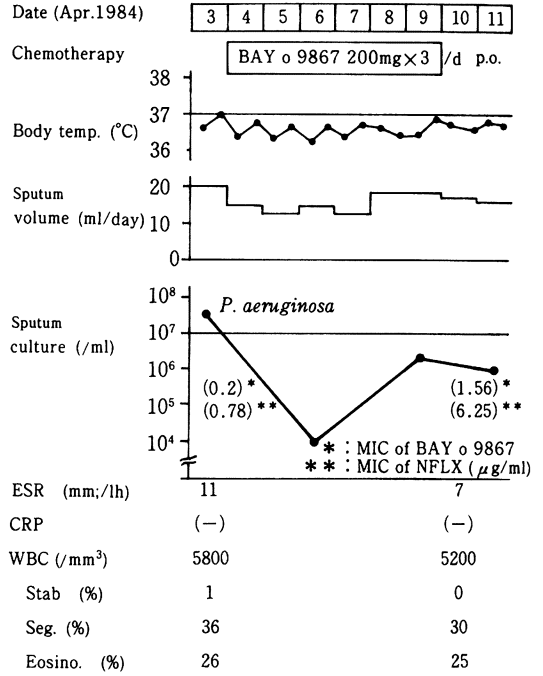


Fig. 10 *B. catarrhalis* infection:

Chronic bronchitis (H.O., 73y.o., M., 64kg)

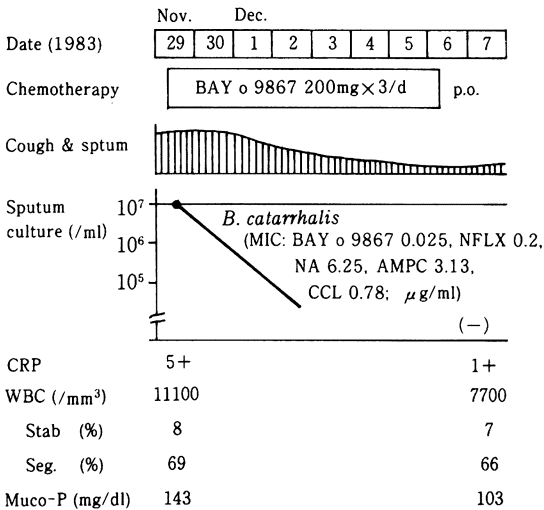
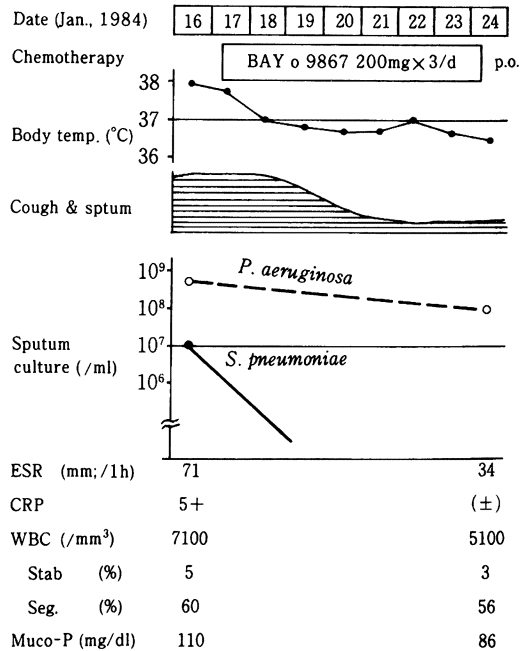


Fig. 12 *S. pneumoniae* + *P. aeruginosa* infection:

Bronchiectasis (S.F., 64y.o., F., 58kg)



gyrase 阻害剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムに加えて、他の第2世代 gyrase 阻害剤と同様に、緑膿菌およびグラム陽性菌にも *in vitro* 抗菌力を有する。しかも、今回、MIC を測定した *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* の5菌種に対しては、同時に測定した他の第2世代 gyrase 阻害剤 (NFLX, OFLX, ENX) と比較しても、全ての菌種で最も優れた *in vitro* 抗菌力を示した。かつ、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) を含めたブドウ球菌に対しても本剤による治療可能な *in vitro* 抗菌力を持つと報告された<sup>7,8)</sup>。従って、BAY o 9867は、呼吸器感染症6大起炎菌<sup>9)</sup>の全てにおいて、現在のところ最も優れた *in vitro* 抗菌力を有する gyrase 阻害剤であるといえる。

しかしながら、私共は既に、OFLX<sup>4)</sup>、ENX<sup>5)</sup>の *S. pneumoniae* に対する *in vitro* 抗菌力は呼吸器感染症の治療において不十分であり、*S. pneumoniae* 感染が持続あるいは本菌へ菌交代することを指摘したが、この点については、今回の BAY o 9867でも同様の結果 (Table 4) であり、今後の gyrase 阻害剤の呼吸器感染症への臨床応用上重大な課題を残している。

DNA gyrase 阻害剤に共通して認められる *in vitro* における段階的耐性化とその交差耐性化は、BAY o 9867でも明確に認められると報告された<sup>10-12)</sup>。私共は、既に、臨床的に、これと同様の機序、あるいは感受性菌から耐性菌への菌交代によって出現したと考えられる NFLX 投与中における *H. influenzae* の NFLX に対する耐性化<sup>3)</sup>ならびに OFLX 投与中における *P. aeruginosa* の OFLX に対する耐性化 (NA, PPA, NFLX に対する交差耐性化) による本菌の再出現<sup>9)</sup>を報告した。今回の BAY o 9867の場合、① Case No.18 (Table 2) において起炎菌である *P. aeruginosa* (BAY o 9867の MIC 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , NFLXの MIC 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) がいったん消失した後、耐性化 (BAY o 9867の MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) して再出現し、NFLXにも交差耐性 (NFLXの MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) を示した。② Case No.20 (Fig.11) においては、起炎菌 (*P. aeruginosa*) がいったん減少した後、耐性化して再び増加した事実より、前述の NFLX, OFLX と同様の機序の存在が臨床的に確認された。この点については、gyrase 阻害剤に共通の弱点として臨床的にも重要な問題であり、十分な配慮を払う必要がある。

BAY o 9867の喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比) は2例において68.6%, 134.1% (Table 1) と極めて高く、OFLX (45.6%~49.0%)<sup>4)</sup> および ENX (24.3%~79.8%)<sup>5)</sup> と比較してみても、少くとも同程度以上であると考えられる。しかしながら、

BAY o 9867 経口投与後の胃腸管からの吸収性が悪く、血中濃度が十分に上昇しないため、本剤の喀痰中濃度は低値であった。即ち、本剤1回200 mg, 1日3回の経口投与中の最高喀痰中濃度は0.13~0.65  $\mu\text{g/ml}$  (平均値0.38  $\mu\text{g/ml}$ ; n = 7) であったのに比較して、OFLXの1回100 mg, 1日3回の経口投与中の最高喀痰中濃度は0.99~1.30  $\mu\text{g/ml}$  (平均値1.08  $\mu\text{g/ml}$ ; n = 8)<sup>4)</sup>、ENXの1回200 mg, 1日3回の経口投与中の最高喀痰中濃度は1.4~2.8  $\mu\text{g/ml}$  (平均値2.1  $\mu\text{g/ml}$ ; n = 3)<sup>5)</sup>と、投与量を考慮すれば本剤は後者2剤の約1/5程度の比較的低い喀痰中濃度であった。

BAY o 9867の *in vitro* 抗菌力、特に同系統の他剤より明確に優れた殺菌力<sup>1,2,12)</sup>を臨床の場で活用し、更に効果を高めるためには、①経口投与の投与量の増量、②静注などの非経口的投与の2つの方法が考えられる。前者は、十分な副作用の検討が必要とされる。後者は、基礎的研究<sup>13,14)</sup>が開始され、今後、臨床的に適応が検討されよう。

NA, OFLX などでは制酸剤との相互作用 (drug interaction) による経口投与後の吸収率の低下が証明されている<sup>4)</sup>。また、胃切除患者、消化液のpHの変動、食後、食餌の種類などによっても経口吸収率の低下する可能性があるため、この点、注意を要する<sup>4)</sup>。

今回の臨床例では、22例中1例の一過性軽度の好酸球増多以外に副作用は全く認められなかった。Gyrase 阻害剤の本質的作用とも考えられる中枢神経作用に基づく副作用は、本邦での BAY o 9867 経口投与例の多数例における検討成績では0.4%と低率ではあったが<sup>15)</sup>、今後も十分な注意が必要であり、特に増量や非経口投与する場合には、その危険性が增大すると思われる。Gyrase 阻害剤は、*in vitro* にて神経細胞を始めとする各種動物細胞に対する細胞毒性が強いことから<sup>16)</sup>、本剤についても、安全性の面における慎重な検討と監視が強く望まれる。

以上の今回の成績と考察より、BAY o 9867は、呼吸器感染症に対し6大起炎菌全てに *in vitro* 抗菌力を有し、経口投与で臨床的有用性の高い抗菌剤のひとつであると位置付けられるが、重要な起炎菌である肺炎球菌による感染症に対して AMPC やエステル型 Ampicillin 剤と比較し明確に有効性が低いので、現時点では、起炎菌の未定の場合には、本剤は呼吸器感染症に対する第1選択剤とはなり得ない。経口ペニシリン剤無効例の増加している *B. catarrhalis* (半数以上が  $\beta$ -lactamase 産生菌)<sup>17)</sup> や *H. influenzae* (十数%程度が  $\beta$ -lactamase 産生菌)<sup>18)</sup> に対しては、本剤の有効性が  $\beta$ -lactamase 産生の有無にかかわらず発揮できるわけではあるが、これらの  $\beta$ -lac-

tamase 産生の耐性菌に対しては、経口ペニシリン剤と Clavulanic acid などの  $\beta$ -lactamase 阻害剤との併用で解決する方法も既に確立されているので、今後は、経口投与抗菌剤として、BAY o 9867 のような第 2 世代 gyrase 阻害剤と  $\beta$ -lactamase 抵抗性の  $\beta$ -lactam 剤との臨床的有用性の比較検討を行った上で、呼吸器感染症に対する適切な薬剤の選択法が示されるべきであると考えられる。

#### 文 献

- 1) ZEILER, H.-J. & K. GROHE : The *in vitro* and *in vivo* activity of ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 339~343, 1984
- 2) 松本慶蔵 : 感染症と化学療法。日本医事新報 3180 : 3~14, 1985
- 3) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 宍戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄 : AM-715 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4) : 370~379, 1981
- 4) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翼, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄 : Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 32 (S-1) : 509~525, 1984
- 5) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 川内安二, 河野俊之, 詰坂純子 : 呼吸器感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-3) : 602~612, 1984
- 6) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 永武毅, 力富直人, 吉田俊昭, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 貝田繁雄 : 新規半合成 Cephalosporin 剤 Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的・臨床的研究——呼吸器感染症を中心に。Chemotherapy 31 (S-1) : 453~469, 1983
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 三橋 進 編 : 化学療法と感染症。内科領域 (RTI) における化学療法剤の使い方——RTI の病原菌の決定を中心として——(松本慶蔵)。学会出版センター, 印刷中
- 10) 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
- 11) BARRY, A. L. & R. N. JONES : Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin and oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 775~777, 1984
- 12) ELIOPOULOS, G. M.; A. GARDELLA & R. C. MOELLER, JR. : *In vitro* activity of Ciprofloxacin, a new carboxyquinoline antimicrobial agent. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 331~335, 1984
- 13) WINGENDER, W.; K.-H. GRAEFE, W. GAU, D. FORSTER, D. BEERMANN & P. SCHACHT : Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and intravenous administration in healthy volunteers. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 355~359, 1984
- 14) WISE, R.; R. M. LOCKLEY, M. WEBBERLY & J. DENT : Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 208~210, 1984
- 15) 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
- 16) 横田 健 : 新しい抗生物質の使い方——その基礎理論——。§ 11, 核酸合成阻害剤, 95~102頁, ライフ・サイエンス, 1983
- 17) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄 : プランハメラ感染症——呼吸器感染症における  $\beta$ -lactamase 産生菌の急増とその臨床像——。医学のあゆみ 131 : 823~826, 1984
- 18) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 渡辺貴和雄 : インフルエンザ菌感染症。医学のあゆみ 131 : 818~822, 1984

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY, PENETRATION TO THE SPUTUM,  
AND CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN),  
A NEW DNA GYRASE INHIBITOR, IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HARUMI SHISHIDO, KEIZO MATSUMOTO, KENJI TSUCHIHASHI, NAOTO RIKITOMI, YOSHIO UZUKA,  
MIKIO TAGUCHI, TOMOYUKI HARADA, ATSUSHI TAKAHASHI,  
HIROSHI SUZUKI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University.

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) is a new DNA gyrase inhibitor, which possesses the cyclopropyl ring. The antibacterial activity of BAY o 9867 against respiratory pathogenic bacteria was superior to that of the other DNA gyrase inhibitors, i. e., the MIC<sub>50</sub> (the minimum concentration at which 50% of isolates were inhibited) of BAY o 9867 at 10<sup>6</sup>cfu/ml was  $\leq$  0.013  $\mu$ g/ml against *Haemophilus influenzae*, 1.56  $\mu$ g/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.1  $\mu$ g/ml against *Branhamella catarrhalis*, 0.39  $\mu$ g/ml against *Pseudomonas aeruginosa*, and  $\leq$  0.1  $\mu$ g/ml against *Klebsiella pneumoniae*.

The maximal sputum levels ranged from 0.13  $\mu$ g/ml to 0.65  $\mu$ g/ml in 7 patients with chronic respiratory tract infections and the ratios of maximal sputum level to peak serum level were 134.1% and 68.6% in 2 patients out of these 7 patients during the oral administration of BAY o 9867 600mg/day.

Chronic bronchitis (14), bronchiectasis (6), and chronic bronchiolitis (2) were subjected to clinical evaluation of BAY o 9867, which was administered orally 600mg daily for 6 to 11 days. Causative organisms were *H. influenzae* (9), *S. pneumoniae* (4), *B. catarrhalis* (7), and others. The rate of clinical therapeutic efficacy was 68.2%.

From the above results, it was concluded that BAY o 9867 was one of the most effective and useful orally administered antimicrobial agents for the treatment of chronic respiratory tract infections.