

成人の細菌性赤痢に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の投与成績

本廣 孝・荒巻雅史・川上 晃・田中耕一
古賀達彦・島田 康・富田尚文・阪田保隆
藤本 保・西山 亨・久田直樹・石本耕治
富永 薫・山下文雄
久留米大学医学部小児科学教室

新しく開発されたキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である BAY o 9867 を 30~73 才の *S. flexneri* 2a による細菌性赤痢の有症者 5 例、保菌者 2 例、計 7 例に本剤の 200 mg 錠を 1 日 3 回 (食直後)、5 日間経口投与し、臨床効果、副作用および種々の臨床検査値への影響について検討したところ、次のような成績が得られた。

臨床効果は 5 例に判定でき全例有効を示し、細菌学的効果は 5 例に判定できいずれも菌消失し、再排菌もなく著効であった。副作用はなく、臨床検査値では血小板数の減少と GPT の軽度異常上昇が各 1 例に認められた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツのバイエル社で開発された新しいキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である。その化学名は 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline carboxylic acid-hydrochloride-monohydrate で、Fig. 1 のような構造式を持ち Norfloxacin (NFLX) に類似している。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力があり、*Shigella* sp. に対しても合成抗菌剤の Nalidixic acid, Pipemidic acid, NFLX, Ofloxacin, Enoxacin に比較し優れた感受性を有している^{5,10,12-14)} (Fig. 1)。

そこで私たちは本剤を成人の細菌性赤痢に投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値への影響を検討したので、その成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

1984年2月から3月の2カ月間に当病院に入院した30~73才の *Shigella flexneri* 2a (*S. flexneri* 2a) による細菌性赤痢の有症者 5 例、保菌者 2 例、計 7 例を対象とした。

2. 投与方法

いずれの例も BAY o 9867 の 200 mg 錠を 1 日 3 回 (毎食直後)、5 日間経口投与を原則としたが、7 例中 6 例は 5 日間、1 例は 7 日間服用した。

3. 細菌検査

菌検査は分離培地として SS, DHL の 2 寒天培地を使用し、入院後の休日以外は毎日検便し、起炎菌の同定を行った。

4. 効果判定基準

1) 臨床効果

著効 (Excellent) : 投与開始後 2 日以内に便性の回復したものの。

有効 (Good) : 投与開始後 5 日以内に便性の回復したものの。

無効 (Poor) : 投与開始後 6 日以上便性が回復しなかったものの。

以上の 3 段階で臨床効果の判定を行った。

不明 (Unknown) : 保菌者で下痢がなく効果判定ができないもの。

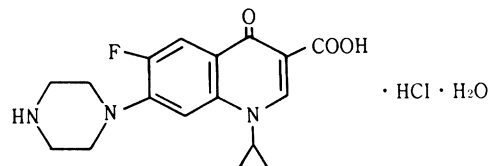
2) 細菌学的効果

著効 (Excellent) : 投与開始後 5 日以内に起炎菌が消失したものの。

有効 (Good) : 起炎菌が 2 菌種で、その中の 1 菌種が投与開始後 5 日以内に消失したものの。

無効 (Poor) : 起炎菌が 1 菌種である場合、その起炎菌が消失しないか、投与 5 日以内に一時消失しても再排菌を認めたもの。あるいは起炎菌が 2 菌種の場合には 2 菌種ともに 5 日間投与しても消失しないか、2 菌種中 1 菌種が投与 5 日以内に一時消失しても再排菌の出現した

Fig. 1 Structure of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



もの。

不明 (Unknown) : 投与開始日より起炎菌が検出されず効果判定ができなかったもの。

以上の4段階で判定を行った。

5. 安全性

本剤投与期間中および投与終了後6~10日間の副作用を観察するとともに原則として投与開始前、後の一般検血〔赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値, 白血球数 (WBC), 白血球百分率, 血小板数 (Platelet)], 血清生化学的検査〔GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine, 電解質 (Na, K, Cl)], 一般検尿を実施した。

II. 成績

1. 臨床効果

有症者の5例は全例著効を示した例はなかったが, 本剤投与開始後3~5日以内にすべての例に便性の回復がみられ有効で, 無効例はなかった (Table 1)。

2. 細菌学的効果

有症者5例中1例と保菌者2例中1例で, 本剤投与開始日より起炎菌である *S. flexneri* 2a の検出ができず, 5例における判定ではいずれの例も著効であった (Table 1)。

3. 副作用および臨床検査値異常

発疹, 消化器症状および神経症状などの副作用は全例に認めず, 主な臨床検査値を Table 2 に示したが, 一般検血では Case 4 の1例で投与開始前の血小板数 $23.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ から投与終了5日後 $5.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ へと減少が

みられたが, 投与終了5日の検査であり, しかもその後のチェックがなされておらず, 本剤との関連性は不明であった。血清生化学的検査では Case 1 の1例で GPT が投与開始前13.0 K.U. から投与終了翌日32.7 K.U. へと軽度異常上昇がみられ本剤の影響が疑われたが, その後の測定はなされておらず経過は不明であり, その他の検査で異常値を示した例はなかった (Table 2)。

III. 考察

BAY o 9867 は広域抗菌スペクトルを有する薬剤で¹⁻¹⁵⁾, しかも *Shigella* sp. に対する抗菌力は本邦で発売されているかあるいは未発売の合成抗菌剤に比較し優れた抗菌力を有している^{5,10,12-14)}ことから, 30~73才の *S. flexneri* 2a による細菌性赤痢の有症者5例, 保菌者2例, 計7例に本剤の200 mg 錠を1日3回 (毎食直後), 5日間経口投与し, 臨床効果および細菌学的効果をもとに副作用と臨床検査値への影響を検討した。

臨床効果は有症者の5例すべてに判定でき, 著効例はなかったがいずれも有効で, 良好な成績が得られ, 細菌学的効果は有症者5例中4例と保菌者2例中1例, 計5例に判定できいずれも著効であった。本邦における本剤の細菌性赤痢に対する臨床効果と細菌学的効果は既に23例に投与されており, 臨床効果は全例有効以上, 細菌学的効果は18例の判定で, すべての例に陰性化がみられたと報告され, 非常に良い成績が得られている¹⁴⁾。私たちの検討症例数は少ないものやはり優れた効果が得られたが, その原因は前にも述べたように *Shigella* sp. に対し本剤が優れた抗菌力を有し, しかも糞便へ良好に移行

Table 1 Clinical results of BAY o 9867

Case No.	Name	Age (yr.)	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Daily time	Effect		Side effect
									Clinical	Bacteriological	
1	U. G.	66	M	Bacillary dysentery	<i>S. flexneri</i> 2a	600	5	3	Good	Excellent	GPT
2	C. H.	60	F	Bacillary dysentery	<i>S. flexneri</i> 2a	600	5	3	Good	Unknown	—
3	T. U.	42	F	Bacillary dysentery	<i>S. flexneri</i> 2a	600	5	3	Good	Excellent	—
4	K. U.	66	F	Bacillary dysentery	<i>S. flexneri</i> 2a	600	5	3	Good	Excellent	Thrombocytopenia
5	M. U.	73	F	Bacillary dysentery	<i>S. flexneri</i> 2a	600	5	3	Good	Excellent	—
6	R. H.	30	F	Carrier state	<i>S. flexneri</i> 2a	600	7	3	Unknown	Excellent	—
7	T. N.	34	M	Carrier state	<i>S. flexneri</i> 2a	600	5	3	Unknown	Unknown	—

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	AL-P (K. A. U.)	LDH (W. U.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	406	14.1	13,600	11.4	33.0	13.0	5.4	323	25.8	1.0
	After	404	14.4	5,100	17.2	39.6	32.7	6.2	270	17.0	0.9
2	Before	319	11.3	4,600	52.8	13.1	14.2	11.9	213	4.1	0.6
	After	327	11.8	5,300	35.9	19.2	13.0	9.4	281	8.8	0.5
3	Before	497	14.4	6,900	19.3	24.0	16.9	6.0	259	18.9	0.7
	After	442	12.6	5,300	29.1	20.0	17.1	5.6	195	12.7	0.8
4	Before	437	12.2	5,000	23.3	8.6	7.7	5.4	258	8.6	0.6
	After	410	11.5	4,800	5.1	8.3	8.1	5.4	257	14.9	0.4
5	Before	531	16.1	9,300	19.0	146.9	108.9	5.2	993	31.3	0.8
	After	463	13.7	7,000	29.2	42.9	42.9	5.7	615	8.8	0.9
6	Before	384	12.0	6,500	31.3	16.3	8.3	7.3	231	15.4	0.6
	After	397	12.7	5,700	21.3	16.1	11.8	8.4	174	16.7	0.7
7	Before	421	13.6	4,700		24.1	17.5	6.8	303	16.9	0.8
	After										

する¹⁵⁾ためと考えられた。

副作用は全例に認めず、臨床検査値では1例に血小板数が投与開始前 $23.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ から投与終了5日後 $5.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ へと減少したが、投与終了後5日目の検査であり本剤の関連は不明、肝、腎への影響としてGOT、GPT、AL-P、LDH、BUN、Creatinineを検査したところ1例にGOTが投与開始前13 K.U.から投与終了翌日32.7 K.U.へ軽度上昇がみられ本剤との関連が疑われたが、その他の検査で異常値を示した例はなかった。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & L. J. EDWARDS : *In vitro* activity of BAY o 9867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 559~564, 1983
- 2) BAUERNFEIND, A. & C. PETERMÜLLER : *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 : 111~115, 1983
- 3) MUYTIJENS, H. L.; J. VAN DER ROS-VAN DE REPE & G. VAN VELDHIJZEN : Comparative activities of ciprofloxacin (BAY o 9867), norfloxacin, pipemidic acid, and nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 302~304, 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. NEU : Ciprofloxacin, a quinolone

carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 319~326, 1984

- 6) ELIPOULOS, G. M.; A. GARDELLA & R. C. MOELLERING JR. : *In vitro* activity of ciprofloxacin, a new carboxy-quinoline antimicrobial agent. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 331~335, 1984
- 7) CAEKENBERGHE, D. L. & S. R. PATTYN : *In vitro* activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinoline derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 518~521, 1984
- 8) 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
- 9) KING, A.; K. SHANNON & I. PHILLIPS : The *in vitro* activity of ciprofloxacin compared with that of norfloxacin and nalidixic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 : 325~331, 1984
- 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, Enox-

- acin, Nalidixic acid, Norfloxacin, and Oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 775~777, 1984
- 12) SHRIRE, L.; J. SAUNDERS, R. TRAYNOR & H. J. KOORNHOF : A laboratory assessment of ciprofloxacin and comparable antimicrobial agents. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 328~332, 1984
- 13) ZEILER, H. -J. & K. GROHE : The *in vitro* and *in vivo* activity of ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 339~343, 1984
- 14) 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
- 15) 本廣 孝, 荒巻雅史, 川上 晃, 田中耕一, 古賀達彦, 島田 康, 富田尚文, 阪田保隆, 藤本 保, 西山 亨, 久田直樹, 石本耕治, 富永 薫, 山下文雄 : 成人における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) 経口投与時の糞便内細菌叢への影響。Chemotherapy 投稿中

CLINICAL STUDIES OF BAY o 9867 ON BACILLARY DYSENTERY

TAKASHI MOTOHIRO, MASAFUMI ARAMAKI, AKIRA KAWAKAMI, KÔICHI TANAKA,
TATSUHIKO KOGA, YASUSHI SHIMADA, SHÔBUN TOMITA, YASUTAKA SAKATA,
TAMOTSU FUJIMOTO, TOHRU NISHIYAMA, NAOKI KUDA, KÔJI ISHIMOTO,
KAORU TOMINAGA and FUMIO YAMASHITA

Department of Pediatrics, Kurume University, School of Medicine

BAY o 9867, a new orally active antimicrobial agent, was applied to the treatment of 5 patients and 2 carriers with bacillary dysentery. The drug was administered orally, 600 mg daily divided into 3 doses, for 5 to 7 days.

The results were as follows;

1. The efficacy rate was 100% in 5 patients.
2. Bacteriological effects were "Excellent" in each case.
3. No side effects were observed.
4. Abnormal elevation of GPT value in one case and thrombocytopenia in one case were observed after treatment.