

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討

村中幸二・岡野 学・秋野裕信
磯松幸成・蟹本雄右・清水保夫・河田幸道
福井医科大学泌尿器科学教室

新しいキノリノカルボン酸系合成抗菌剤である BAY o 9867 について、その抗菌力および体内動態が尿路感染症においてどのように反映されるかを検討し、以下の結果を得た。

1. 尿路由来の *S. marcescens* 30株, *P. aeruginosa* 40株, *E. faecalis* 40株に対する BAY o 9867 の MIC は Pipemidic acid, Ofloxacin に比べすぐれていた。
 2. 本剤100mg を食前経口投与したところ、血中濃度のピークは1.5時間目に0.44 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度のピークは0～2時間で156.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、8時間までの尿中回収率は31.8%であった。
 3. 急性単純性膀胱炎6例に対する総合臨床効果は全例著効であった。
 4. 慢性複雑性尿路感染症10例に対する総合臨床効果では総合有効率70%であった。また、細菌学的検討では投与前分離された *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* については全株消失し、全体の消失率は83%であった。
 5. 副作用と考えられる自覚症状および血液生化学的検査値の異常は認められなかった。
- 以上のことより、本剤は尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられた。

BAY o 9867 は西ドイツ・バイエル社において開発された新しいキノリノカルボン酸系合成抗菌剤であり、その化学名は 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid-hydrochloride-monohydrate である。この BAY o 9867 は、*E. coli* はもとより従来の経口抗菌剤に抵抗を示す *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Proteus* にもすぐれた抗菌力を示すとともに、*S. aureus*, *E. faecalis* などのグラム陽性球菌に対しても同系の抗菌剤に比べ強い抗菌力を有する特徴をもつ薬剤である¹⁾。これらの特徴は尿路感染症の治療において有用性が高いことが期待されるので、本剤の抗菌力、体内動態および臨床効果を検討した。

I. 基礎的検討

1. 方法

1) 抗菌力

使用菌株は従来の同系統の抗菌剤に感受性の低い菌種として *S. marcescens* 30株, *P. aeruginosa* 40株を選び、またグラム陽性球菌として *E. faecalis* 40株を選んだ。対照抗菌剤は Pipemidic acid (PPA) と Ofloxacin (OFLX) とし、本剤とこれらの抗菌剤の抗菌力を MIC で比較した。使用培地は増菌用に Mueller-Hinton Broth (Difco)、薬剤感受性測定用に Mueller-Hinton Agar (Difco) を用い、測定方法は日本化学療法学会標準法に従った。

2) 体内動態

健康成人3名に本剤100mg を空腹時に経口投与し、8時間後までの血中濃度および尿中濃度を経時的に測定した。濃度測定は *E. coli* KP 株を検定菌とする Agar well 法にて行った。血清は希釈せずに用い、尿の希釈は 1/15M phosphate buffer を用いた。

2. 結果

1) 抗菌力

S. marcescens 30株に対して本剤は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株を阻止するというすぐれた抗菌力を示し、OFLX に比べ1管、PPA に比べ5管すぐれていた (Fig. 1)。*P. aeruginosa* 40株に対して本剤は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で80%の株を阻止しており、OFLX, PPA の80% MIC がそれぞれ12.5 $\mu\text{g/ml}$, >100 $\mu\text{g/ml}$ であるのに比べすぐれた抗菌力を示した (Fig. 2)。また100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は本剤と OFLX では1株、PPA では9株認められた。*E. faecalis* 40株に対しても本剤は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株を阻止し、OFLX に比べ1管程度すぐれ、PPA が全株100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示したことをみれば、*E. faecalis* に対してもきわめて強い抗菌力を認めた (Fig. 3)。

2) 体内動態

本剤100mg 投与後の平均血中濃度は0.5時間後0.14 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後0.37 $\mu\text{g/ml}$, 1.5時間後0.44 $\mu\text{g/ml}$,

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

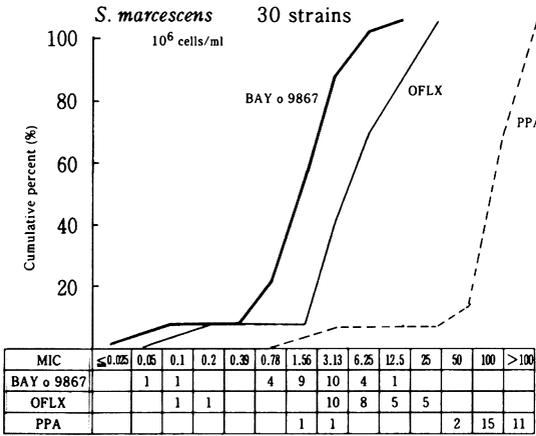


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

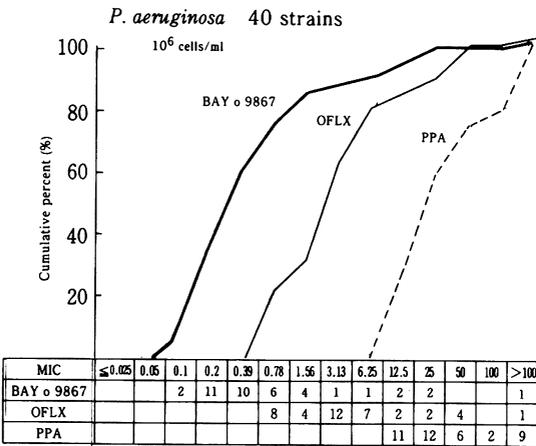


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

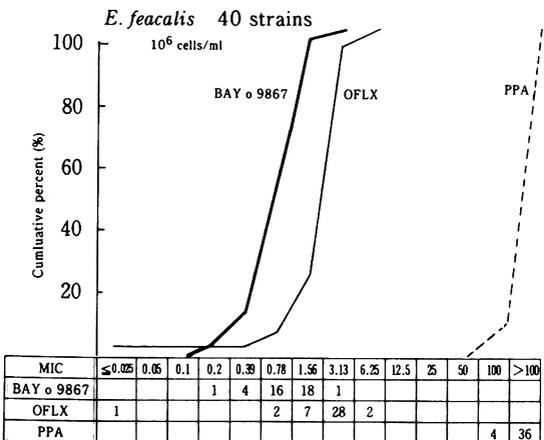
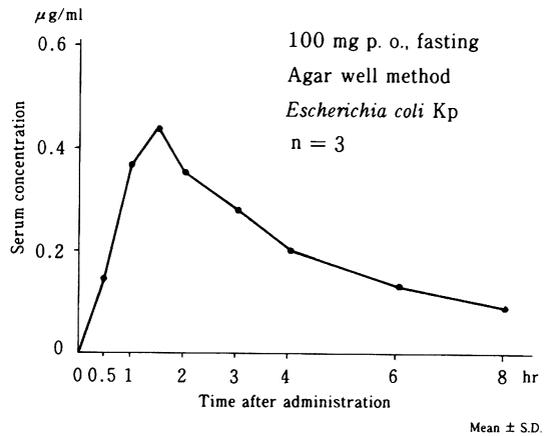
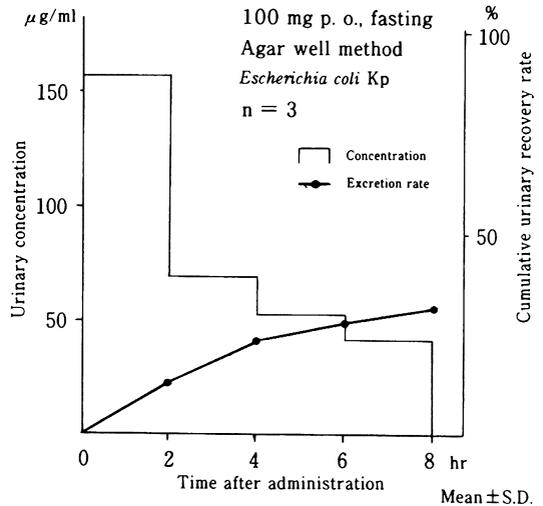


Fig. 4 Serum levels of BAY o 9867 in healthy subjects



Time after administration (hr)	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8
Serum concentration (µg/ml)	0.14 ± 0.25	0.37 ± 0.25	0.44 ± 0.17	0.35 ± 0.09	0.28 ± 0.07	0.20 ± 0.07	0.13 ± 0.05	0.09 ± 0.03

Fig. 5 Urinary excretion of BAY o 9867 in healthy subjects



Time after administration (hr)	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8
Urinary concentration (µg/ml)	156.2 ± 194.8	82.2 ± 49.0	52.3 ± 16.1	41.5 ± 5.2
Cumulative urinary recovery rate (%)	13.7 ± 8.7	23.7 ± 9.1	28.5 ± 8.5	31.8 ± 8.5

2時間後0.35 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後0.09 $\mu\text{g/ml}$ であり, 血中濃度の peak は投与後1.5時間にみられた (Fig. 4)。平均尿中濃度は0~2時間156.2 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間82.2 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間52.3 $\mu\text{g/ml}$, 6~8時間41.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 8時間までの平均尿中回収率は31.8%であった (Fig. 5)。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

昭和59年12月より昭和60年7月までに当科を受診した急性単純性膀胱炎10例, 慢性複雑性膀胱炎10例の計20例に対し, BAY o 9867 を投与してその結果を検討した。その一覧を Table 1, 2 に示した。投与量および投与期間は原則として急性単純性膀胱炎には1日300mg (分3, 毎食後) 3日間, 慢性複雑性膀胱炎には1日300mg (分3, 毎食後) 5日間としたが, 急性単純性膀胱炎のうち1例は5日間, 2例は7日間投与となり, また慢性複雑性膀胱炎のうち3例は7日間投与となった。臨床効果の判定は主治医判定については全例に行えたが, UTI 薬効評価基準¹⁰⁾による判定は, 投与期間の項目について除外となる症例が比較的多かったため, UTI 薬効評価基準に合致する症例が少なく, 今回は急性単純性膀胱炎は投与期間が3日または5日間, 慢性複雑性膀胱炎は5日または7日間投与も含めて UTI 薬効評価基準に準拠して判定した。

2. 臨床成績

急性単純性膀胱炎10例の成績は主治医判定で著効9例, 有効1例で有効率は100%であった。UTI 薬効評価基準に準拠した総合臨床効果は判定可能な6例全例が著効であり総合有効率は100%であった (Table 3)。投与前の分離菌は6例中4例が *E. coli* (4株) で, *P. vulgaris* と *S. epidermidis* が1株ずつであったが全株消失した (Table 4)。

慢性複雑性膀胱炎の成績は, 主治医判定で著効5例, 有効4例, 無効1例で有効率は90%であった。UTI 薬効評価基準に準拠した判定では, 判定可能な10例のうち膿尿に対し6例に正常化または改善を, 細菌尿に対して7例に陰性化を認め, 総合臨床効果は著効5例, 有効2例, 無効3例で総合有効率は70%であった (Table 5)。これを疾患病態群別にみると単独感染例では有効率87.5%と高い有効率を示したが, 混合感染例は2例と症例数は少なかったものの2例とも無効であった。カテーテル留置例は第5群の1例のみであったが無効であった。第4群の5例は原因菌が *E. faecalis* 2例, *S. epidermidis* 1例と5例中3例がグラム陽性球菌であるにもかかわらず著効4例, 有効1例で有効率100%であった (Table 6)。投与前の起炎菌としては8菌種12株が分離され,

このうち10株 (83%) が消失し, きわめて高い消失率であった (Table 7)。投与後出現菌は10例中3例 (30%) から3株認められたが, その内訳は *P. aeruginosa* 1株, *Candida* 2株であった (Table 8)。

3. 副作用

本剤を投与した20例の自覚的副作用と4例の血液生化学的検査値について検討したが, 自覚的副作用を認めたものは1例もなく, また臨床検査値の変動も本剤が関与すると思われたものは1例もなかった (Table 9)。

III. 考 案

従来の同系統の抗菌剤である Nalidixic acid (NA), PPA は経口投与が可能で, グラム陰性桿菌に対して良好な抗菌力を示すということから尿路感染症に対してしばしば用いられてきたが, グラム陽性球菌に対しては抗菌力が弱い点に欠点がある。新しく市販されている Norfloxacin (NFLX) や開発中の OFLX, Enoxacin (ENX) はグラム陽性球菌に対してもすぐれた抗菌力を示し, この欠点を補っているが, 今回開発された BAY o 9867 は, これらの薬剤よりもほとんどの菌種において2~4倍抗菌力が増強されている点に特徴があり¹⁾, 諸外国においても同様の報告がある^{2,3)}。今回の我々の抗菌力による検討でもこの特徴がよくうかがわれた。すなわち, 従来の経口抗菌剤に耐性とされる *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対して本剤は PPA, OFLX より強い抗菌力をもつことが確認され, NFLX, ENX よりも強い抗菌力を示すことは全国集計¹⁾でも認められている。一方, グラム陽性球菌である *E. faecalis* に対しても強い抗菌力が確認され, 他の *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しても他剤より強い抗菌力を示すことが認められている。このように, 本剤は wide spectrum で, かつ尿路感染症から分離されることの多い全ての菌種に対して強い抗菌力を示す経口抗菌剤として注目に値すると思われた。

こうした強い抗菌力が臨床効果にどのように反映されているかを検討したところ, 急性単純性膀胱炎で6例中6例 (100%), 慢性複雑性膀胱炎で10例中7例 (70%) の有効率を示し経口抗菌剤としては非常にすぐれた成績と思われた。急性単純性膀胱炎の成績は疾患の病態からみても納得できる結果であり, 全国集計¹⁾でも総合有効率は100%であった。これは PPA, NFLX, OFLX, ENX の総合有効率がそれぞれ93.4%⁵⁾, 98.6%⁶⁾, 99.6%⁷⁾, 99.2%⁸⁾であるのに比べ良好な成績であった。慢性複雑性膀胱炎の総合有効率70%は全国集計¹⁾の78.5%と比べると若干劣っており, 混合感染の2例が無効だったことが原因と考えられるが, 症例数が少ないため断言はできない。また他剤との比較では PPA, NFLX, OFLX, ENX の総合有効率がそれぞれ54.2%⁵⁾, 69.6%⁶⁾,

Table 1 Clinical summary of uncomplicated U. T. I. cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
				Dose mg X times/day	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC	UTI	
1	53	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	3.13	/	Excellent	-
2	77	F	A. U. C.	100X3	p.o.	7	+	N. G.	/	/	/	Good	-
3	67	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	#	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	≤0.05	Excellent	Excellent	-
4	60	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	8 X 10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	-
5	74	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	≤0.05	Excellent	Excellent	-
6	71	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	+	<i>P. vulgaris</i>	>10 ⁶	≤0.05	Excellent	Excellent	-
7	20	F	A. U. C.	100X3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	≤0.05	Excellent	Excellent	-
8	35	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	+	<i>S. epidermidis</i> <i>γ-Streptococcus</i>	>10 ⁶ 8 X 10 ²	0.39 0.39	Excellent	Excellent	-
9	77	F	A. U. C.	100X3	p.o.	7	±	<i>E. coli</i>	4 X 10 ⁴	0.1	/	Excellent	-
10	33	F	A. U. C.	100X3	p.o.	3	+	<i>S. aureus</i>	3 X 10 ³	0.1	/	Excellent	-

A. U. C : Acute uncomplicated cystitis

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. Group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose mg×times/day	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
1	74	M	C. C. C. Neurogenic bladder B. P. H.	—	G—4	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>P. mirabilis</i> N. G.	10 ⁶ —	≤0.05 —	Excellent Excellent	Excellent	—
2	70	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G—4	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>E. faecalis</i> N. G.	>10 ⁶ —	1.56 —	Excellent Excellent	Excellent	—
3	82	M	C. C. C. B. P. H.	+	G—5	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i>	>10 ⁶ 4×10 ⁷ >10 ⁶ —	12.5 12.5 100 —	Poor Poor	Poor	—
4	75	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G—6	100×3	p.o.	7	— —	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i>	>10 ⁶ 8×10 ⁴ —	0.2 1.56 —	Poor Poor	Good	—
5	74	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	G—2	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>S. marcescens</i> N. G.	>10 ⁶ —	0.2 —	Moderate Excellent	Excellent	—
6	73	M	C. C. C. B. P. H.	—	G—4	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>S. epidermidis</i> N. G.	>10 ⁶ —	0.2 —	Excellent Excellent	Excellent	—
7	78	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G—4	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>S. marcescens</i> N. G.	>10 ⁶ —	0.39 —	Moderate Moderate	Good	—
8	63	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	G—2	100×3	p.o.	5	— —	+	<i>S. marcescens</i> <i>Candida</i>	>10 ⁶ 10 ⁴	12.5 —	Poor Poor	Good	—
9	72	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	G—2	100×3	p.o.	7	— —	+	<i>S. aureus</i> N. G.	6×10 ⁴ —	1.56 —	Excellent Excellent	Excellent	—
10	54	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G—4	100×3	p.o.	7	— —	+	<i>E. faecalis</i> N. G.	>10 ⁶ —	0.78 —	Excellent Excellent	Good	—

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

* Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	6									6 (100%)
	Decreased-Replaced										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		6 (100%)									Case total 6
Effect on pyuria		6 (100%)									
<input type="checkbox"/>	Excellent	6 (100%)			Overall effectiveness rate 6/6 (100%)						
<input type="checkbox"/>	Moderate										
<input type="checkbox"/>	Poor (or Failed)										

Table 4 Bacteriological response to BAY o 9867 in uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)
<i>E. coli</i>	4	4 (80%)
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)
Total	6	6 (100%)

Strain* appearing after BAY o 9867 treatment: *γ-Streptococcus* (1)

*: regardless of bacterial count

Table 5 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
	Eliminated	5	1	1	7 (70%)
Decreased					
Replaced			2	2 (20%)	
Unchanged			1	1 (10%)	
Effect on pyuria		5 (50%)	1 (10%)	4 (40%)	Case total 10
<input type="checkbox"/>	Excellent	5 (50%)			Overall effectiveness rate 7/10 (70%)
<input type="checkbox"/>	Moderate	2 (20%)			
<input type="checkbox"/>	Poor (or Failed)	3 (30%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 classified by the type of infection

Group		No. of patients (% of total)	Clinical efficacy			Overall effectiveness rate
			Excellent	Moderate	Poor	
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (30%)	1	1	1	66.7%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	5 (50%)	4	1		100%
	Sub total	8 (80%)	5	2	1	87.5%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (10%)			1	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	1 (10%)			1	0%
	Sub total	2 (20%)			2	0%
Total		10 (100%)	5	2	3	70%

Table 7 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>K. pneumoniae</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)	
<i>Candida</i>	1	0 (0%)	1
Total	12	10 (83%)	2

* : regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after BAY o 9867 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33%)
<i>Candida</i>	2 (67%)
Total	3 (100%)

* : regardless of bacterial count

80.6%⁷⁾, 68.1%⁸⁾であり、本剤は PPA, NFLX, ENX よりもすぐれており、OFLX とほぼ同等の成績だった。

細菌学的検討では本剤の *in vitro* の結果が臨床的にもよく反映されており、細菌消失率は83%と高率であった。特に慢性複雑性膀胱炎から分離された *S. marcescens* 3株, *P. aeruginosa* 1株, *E. faecalis* の3株は全て消失しており、これらの菌種の消失率が100%であったことは特筆すべきことである。

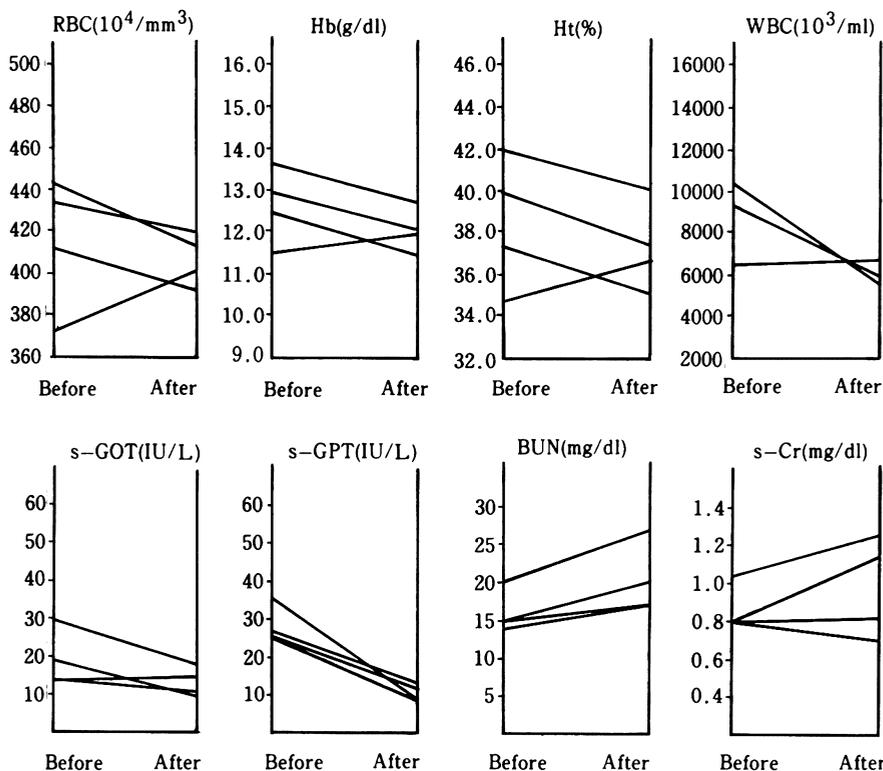
副作用は20例中本剤によると思われる自他覚的副作用、臨床検査値異常を認めたものは1例もなかった。全国集計⁹⁾でも副作用発現頻度は3.0%であり、安全性についても問題はないと思われた。

以上の結果からみて BAY o 9867 は臨床的にもすぐれた成績を示し安全性も高く、有用性は高く評価できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 三橋 進：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 (抗菌力)、岡山, 1984
- 2) 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

Table 9 Laboratory changes before and after treatment with BAY o 9867



agents. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 559~564, 1983

- 3) Fass, R. J. : *In vitro* activity of ciprofloxacin (BAY o 9867). Antimicrob. Agents Chemother. 24 : 568~574, 1983
- 4) 熊沢浄一 : 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 (臨床 : 泌尿器科), 岡山, 1984
- 5) 河田幸道 : 第23回日本化学療法学会総会, 新薬研究会報告。PIPEMIDIC ACID (泌尿器科領域), 神戸, 1975
- 6) 西村洋司 : 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III。AM-715 (臨床 : 泌尿器科), 東

京, 1980

- 7) 岸 洋一 : 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280 (臨床 : 泌尿器科), 名古屋, 1982
- 8) 守殿貞夫 : 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III。AT-2266 (臨床 : 泌尿器科・産婦人科), 大阪, 1983
- 9) 小林宏行 : 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 (臨床 : まとめおよび副作用), 岡山, 1984
- 10) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 (Ciprofloxacin)

KOJI MURANAKA, MANABU OKANO, HIRONOBU AKINO, YUKISHIGE ISOMATSU,

YUSUKE KANIMOTO, YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

Using a new oral antimicrobial, BAY o 9867, which belongs to quinoline-carboxylic acid derivatives, we studied the relationship of antimicrobial activity and pharmacokinetics to clinical efficacy in urinary tract infections, and the following results were obtained.

1. The MICs of BAY o 9867 for urinary *S. marcescens* (30 strains), *P. aeruginosa* (40 strains) and *E. faecalis* (40 strains) were superior to that of piperidic acid and ofloxacin.

2. The peak serum concentration after oral administration at a dose of 100mg was $0.44 \mu\text{g/ml}$ at 1.5 hours. The peak urinary concentration was $156.2 \mu\text{g/ml}$ at 0~2 hours. The urinary recovery rate within 8 hours was 31.8%.

3. Overall effectiveness rate of BAY o 9867 in 6 cases with acute uncomplicated cystitis was 100% and all cases showed excellent response.

4. Overall effectiveness rate of BAY o 9867 in 10 cases with chronic complicated UTI was 70%. All strains of *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *E. faecalis* isolated before treatment were eradicated, and eradication rate was 83%.

5. No subjective side effects and abnormal change of laboratory examinations were observed.

In conclusion, BAY o 9867 was suggested to be useful for the treatment of UTI.