

尿路感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討

川島尚志・後藤俊弘・川原元司
島田 剛・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科

阿世知節夫・加治木邦彦・益田正隆
鹿児島市立病院泌尿器科

永田進一・窠瀬一郎
佐賀県立病院好生館泌尿器科

S. epidermidis, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各27株, 計270株に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin), Ofloxacin (OFLX) および Norfloxacin (NFLX) 3剤の抗菌力を化学療法学会標準法により 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種で測定した。これらグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対する本剤の感受性ピークは, 10^8 cells/ml 接種で *S. epidermidis* 0.2~0.78 μ g/ml, *S. faecalis* 1.56 μ g/ml, *E. coli* \leq 0.1 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.2 μ g/ml, *C. freundii*, *E. cloacae* および *P. mirabilis* \leq 0.1 μ g/ml, *P. vulgaris* 0.2 μ g/ml, *S. marcescens* 1.56 μ g/ml, *P. aeruginosa* 0.39 μ g/ml であり, OFLX, NFLX と同等, 又は2段階以上すぐれていた。特に本剤は 10^8 cells/ml 接種で *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対して1, 2株を除いて全株6.25 μ g/ml 以下に分布するきわめて強い抗菌力を示した。また測定した全菌種に対し3薬剤とも 10^8 cells/ml 接種に比し 10^6 cells/ml 接種では感受性は若干良好となる成績であった。

本剤および NFLX 200 mg を健康成人男子7名に空腹時に内服させ, 血中濃度および尿中排泄を *E. coli* Kp 株を検定菌とする Agar well 法で測定した。両薬剤とも内服後1時間目にピーク値に達し, 各平均0.78 μ g/ml, 0.63 μ g/ml であった。血中半減期は各3.57時間, 3.86時間であった。12時間までの尿中回収率は各43.0%, 27.0% であり, 本剤の尿中排泄は NFLX より大であった。最高尿中濃度は両薬剤とも最初の2時間にえられ, 各平均294 μ g/ml, 309 μ g/ml であった。

本剤を急性単純性膀胱炎2例, 慢性複雑性尿路感染症12例, 男子副性器感染症3例およびその他1例, 計18例に使用した。UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎1例は有効, 慢性複雑性尿路感染症はUTI 薬効評価基準(第二版)に合致する5例中著効2例, 有効1例であり総合有効率は60.0% であった。淋菌性尿道炎1例は著効であった。脱落1例を除く17例全例において自他覚的副作用はみられず, 臨床検査が施行された3例において検査値の異常変動はなかった。

Norfloxacin (NFLX)¹⁾以降に開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤(以下ピリドンカルボン酸と略す)には Enoxacin (ENX)²⁾と Ofloxacin (OFLX)³⁾があるが, これらの薬剤はいずれも基本母核の側鎖にフッ素原子が配置されており, きわめて広い抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力を有している。これらのピリドンカルボン酸の弱点として一般に吸排があまり良好でないことがあげられるが, MIC 値がきわめて小さいので尿路感染症治療に必要な十分な尿中濃度が確保され, すぐれた除菌効果さら

には臨床効果がえられている¹⁻³⁾。

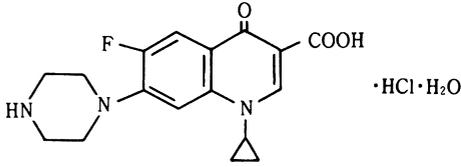
BAY o 9867 (Ciprofloxacin) もこのような新しいピリドンカルボン酸の一つであるが, 本剤の抗菌力, 健康成人男子における吸排を測定し, また尿路感染症および男子副性器感染症に対する有効性, 安全性について検討したので報告する。本剤の構造式を Fig. 1 に示した。

I. 実験材料および方法

1. 抗菌力

S. epidermidis, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C.*

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



freundii, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各27株計270株に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin), Ofloxacin (OFLX), Norfloxacin (NFLX) 3 剤の抗菌力を化学療法学会標準法により 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種で測定した。各菌株をトリプトソイブイオン (栄研) に 37°C , 1 夜培養し, 原液および100倍希釈液を各々 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種として Microplantar (佐久間製作所製) にて Heart infusion agar (栄研) に接種した。 37°C , 20 時間培養後 MIC 判定を行なった。

2. 吸収, 排泄

BAY o 9867 および NFLX 200 mg を健康成人男子7名に cross-over 法により空腹時に内服させ, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 および12時間後に採血を, 2, 4, 6, 8 および12時間後に採尿を行なった。採血後直ちに遠沈し分離した血清と, 採尿後メスシリンダーで尿量を測定したあとの一部の尿を検体として -80°C の deep freezer に凍結保存し, 翌日測定に供した。薬剤濃度測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とする Agar well 法にて行い, 阻止円の直径をノギスで0.1 mm までできるだけ正確に測定した。薬剤濃度測定用の標準曲線作成には血清に対してはコンセーラ (日水) を, 尿では PBS を希釈液として用いた。Agar well への接種は血清は原液を, 尿は PBS で100倍希釈して使用した。

3. 臨床的検討

対象とした症例は, 昭和58年12月から59年10月までに当科ならび関連病院を受診した急性単純性膀胱炎2例, 慢性複雑性尿路感染症12例, 男子副性器感染症3例および女子子宮頸管炎1例計18例であり, 本剤を1日200~600 mg, 3 から20日間投与した。これらの症例のうち UTI 薬効評価基準 (第二版)⁴⁾ に合致する急性単純性膀胱炎1例, 慢性複雑性尿路感染症5例について同基準に従って臨床効果判定を行ない, 投薬後来院しなかった1例を除く17例について主治医による臨床効果判定および副作用検討を行なった。

II. 成 績

1. 抗菌力

S. epidermidis では 10^8 cells/ml 接種での本剤の MIC は $0.2\sim 0.78\ \mu\text{g/ml}$ に27株中21株 (77.8%) が分布し,

$6.25\ \mu\text{g/ml}$ と $12.5\ \mu\text{g/ml}$ に各1株がみとめられたのみであり, 累積分布でも OFLX および NFLX 2 剤よりすぐれた抗菌力を示した。 10^6 cells/ml 接種では本剤のピークは $\leq 0.1\ \mu\text{g/ml}$ となり, OFLX のピーク $0.39\ \mu\text{g/ml}$, NFLX のピーク $0.78\ \mu\text{g/ml}$ に比し2~3段階感受性側によっていた (Fig. 2, 3)。

S. faecalis 27株に対し 10^8 cells/ml 接種で本剤は $1.56\ \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを有し, 全株 $6.25\ \mu\text{g/ml}$ に分布する鋭い抗菌力を示した。他の2剤の抗菌力は本剤より1~2段階劣った。 10^6 cells/ml 接種では3剤とも1段階感受性は良好となった (Fig. 4, 5)。

E. coli 27株では 10^8 cells/ml 接種で本剤および OFLX は $\leq 0.1\ \mu\text{g/ml}$ に, NFLX は $0.2\ \mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 10^6 cells/ml になると感受性はさらにシャープになった。本剤の MIC₈₀ は 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種で各 $0.2\ \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.1\ \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6, 7)。

K. pneumoniae 27株に対し 10^8 cells/ml 接種で本剤, OFLX および NFLX は各 $0.2\ \mu\text{g/ml}$, $0.39\ \mu\text{g/ml}$ および $0.39\ \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみられた。本剤は $25\ \mu\text{g/ml}$ の中等度感受性を示した1株を除く全株 $1.56\ \mu\text{g/ml}$ 以下に分布するすぐれた成績が示された。 10^6 cells/ml 接種では3剤ともに1~2段階感受性側へ移行した (Fig. 8, 9)。

C. freundii 27株に対し本剤の感受性ピークは $\leq 0.1\ \mu\text{g/ml}$ にあり OFLX と同等, NFLX より1段階すぐれていた。 10^6 cells/ml 接種では3剤とも若干感受性が良好となったが, 本菌種は他菌種に比し接種菌量の影響が少ないと思われた (Fig. 10, 11)。

E. cloacae 27株に対し 10^8 cells/ml での本剤の感受性ピークは $\leq 0.1\ \mu\text{g/ml}$ であり, $12.5\ \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した1株以外は全株 $1.56\ \mu\text{g/ml}$ に分布するきわめて鋭い抗菌力であった。 OFLX, NFLX 2 剤の抗菌力は本剤より1~2段階劣る成績であった。 10^6 cells/ml 接種では3剤ともわずかながら感受性が良好となった。本剤の MIC₈₀ は両接種菌量ともに $0.2\ \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 12, 13)。

P. mirabilis 27株に対し 10^8 cells/ml 接種で本剤, OFLX および NFLX の感受性ピークは各々 $\leq 0.1\ \mu\text{g/ml}$, $0.39\ \mu\text{g/ml}$ および $0.2\ \mu\text{g/ml}$ であり, 本剤は他2剤より1~2段階すぐれていた。とくに本剤は全株 $1.56\ \mu\text{g/ml}$ 以下に存在し, 10^8 cells/ml 接種時の MIC₈₀ は $0.39\ \mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 cells/ml 接種では3剤ともやや感受性側への移行がみられた。 10^6 cells/ml 接種時の本剤の MIC₈₀ は $0.2\ \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 14, 15)。

P. vulgaris 27株に対し 10^8 cells/ml 接種では3剤とも $0.2\ \mu\text{g/ml}$ にピークを有しているが, 累積百分率では本

剤が最もすぐれていた。10⁶ cells/ml 接種では3剤とも感受性ピークは1段階良好となった。本剤の MIC₈₀ は両接種菌量で0.39 μg/mlであった (Fig.16, 17)。

S. marcescens 27株では10⁸ cells/ml 接種で本剤のピークは1.56 μg/mlでOFLX, NFLXより数段階すぐれていた。10⁶ cells/ml 接種では本剤のピークは0.78 μg/mlへと移った。本剤の MIC₈₀ は10⁸ cells/ml, 10⁶ cells/ml 接種時ともに3.13 μg/mlであった (Fig.18, 19)。

P. aeruginosa 27株に対し10⁸ cells/ml 接種で本剤, OFLXおよびNFLXの感受性ピークは各0.39 μg/ml, 1.56 μg/mlおよび3.13 μg/mlであり, 本剤は他2剤より2~3段階すぐれていた。10⁶ cells/ml 接種では3剤とも1~2段階感受性側へ移行した。本剤の MIC₈₀ は10⁸ cells/ml, 10⁶ cells/ml 接種で各1.56 μg/ml, 0.78 μg/mlとすぐれた値を示した (Fig.20, 21)。

2. 吸収, 排泄

本剤200 mg内服時の血清中濃度は7名の平均値で30分後0.46 μg/ml, 1時間後0.78 μg/ml, 1.5時間後0.69 μg/ml, 2時間後0.70 μg/mlで以後漸減し, 12時間後には0.06 μg/mlとなった。一方NFLX 200 mg内服時の血清中濃度は30分後0.35 μg/ml, 1時間後0.63 μg/ml, 1.5時間後0.59 μg/ml, 2時間後0.45 μg/ml, 12時間後には0.05 μg/mlに減少した (Table 1, Fig.22)。血清中濃度の半減期 (T_{1/2β}) は本剤は3.57時間, NFLXは3.86時間であった。

本剤の尿中への排泄は2時間間に14.6%, 4時間間に26.6%と漸減し, 12時間間には43.0%の尿中回収率がえられた。NFLXは2時間間に9.5%, 4時間間に17.4%, 12時間間に27.0%の尿中回収率がえられた。最高尿中濃度は2剤とも最初の2時間にえられ, 本剤は294 μg/ml, NFLXは309 μg/mlであった (Table 2, Fig.23)。

3. 臨床成績

急性単純性膀胱炎2例のうちUTI薬効評価基準(第二版)⁹⁾に合致する1例では細菌は消失したが, 膿尿は減少にとどまり判定は有効であった (Table 3)。慢性複雑性尿路感染症のうち同基準に合致する5例において著効2例, 有効1例, 無効2例であり, 総合有効率は60%であった (Table 4, 5)。病態群別有効率は第1群は66.7%, 第3群は0%, 第4群は100%であった (Table 6)。細菌学的効果はTable 7に示すように*S. faecalis* および*P. aeruginosa* はいずれも2株中2株除菌されたが, *E. coli* は2株中1株のみ除菌され, 1株は残存した。本剤投与後に*S. faecalis* 1株が交代菌として出現した。

男子副性器感染症3例中効果判定ができた淋菌性尿道炎, 慢性前立腺炎各1例は各著効, やや有効の結果で

あった (Table 8)。一方主治医判定による疾患別臨床効果はGood以上を有効とするとTable 9のごとく急性単純性膀胱炎100%, 慢性複雑性膀胱炎50.0%, 慢性複雑性腎盂腎炎60%, 淋菌性尿道炎100%, 慢性前立腺炎0%, その他0%であった。

18症例のうち投薬後来院せずdrop-outとなった1例を除いた17例について副作用検討を行なったが, 自覚的副作用は特に観察されなかった。また臨床検査の行われた3例において末梢血, GOT, GPT, AI-P, BUNおよびCreatinineの異常変動は記録されていない (Fig.24)。

Ⅲ. 考 察

ピリドンカルボン酸系抗菌剤(以下ピリドンカルボン酸と略す)のうちNalidixic acid (NA)や, Norfloxacin (NFLX)の作用機序に関してはかなり詳細に研究されており, これら2剤は抗菌作用標的であるDNA gyrase⁵⁾, DNA nicking-closing enzyme⁶⁾に作用することによって抗菌力を発揮すると考えられている。一方ピリドンカルボン酸の耐性化はR-plasmidによるものではないことが確められており, 突然変異(mutation)が唯一の耐性化の原因と考えられている⁷⁾。NAの耐性化に関して以下のことが検討されている。標的であるDNA gyrase (topoisomerase II)中に存在する遺伝子のうち, Nal A, B, C, Dの4つが薬剤感受性に関与している。Nal A geneのmutationは高度耐性化をひきおこす⁸⁾。Nal Bのmutationでは薬剤のとりこみが阻害されるが耐性化の度は比較的小さい⁵⁾。Nal CのmutationはNAには耐性化を惹起するが, BAY o 9867, OFLX, NFLXおよびPipemidic acid (PPA)には逆に感受性の増加を来す。Nal D mutationはDNA合成系路の薬剤感受性および薬剤の透過性の変化をもたらすと考えられている⁹⁾。NFLXならびにBAY o 9867が強い抗菌力をもつ理由として細菌のtargetに対するaffinityの強さ, あるいは透過性がすぐれていることが考えられる。

一方, 本剤は酸性尿中(pH 5.5)で抗菌力は著しく低下する傾向が指摘され, *E. cloacae* 4646株のMICはpH 7.5, 6.5, 5.5においてそれぞれ0.4, 1.6, 6.3 μg/mlと上昇する。*K. pneumoniae* 5740株でもpH 7.5ではMICは0.8 μg/mlであるが, pH 5.5では6.3 μg/mlに3段階上昇している⁹⁾。しかし本剤はMICとMBCの隔差が少ない薬剤の一つであり, 臨床分離菌の75%はMBCがMICと等しいとされている。しかし2段階異なる菌株があることも事実である⁹⁾。

ピリドンカルボン酸の吸排は一般に良好とはいえない。教室で測定した各種ピリドンカルボン酸200 mg内服時の最高血中濃度は数名の平均値で, Enoxacin (ENX)

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. epidermidis 27 strains
10⁸cfu/ml

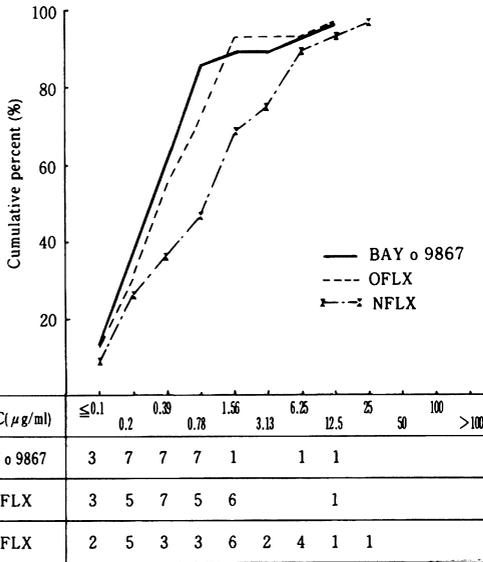


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. faecalis 27 strains
10⁸cfu/ml

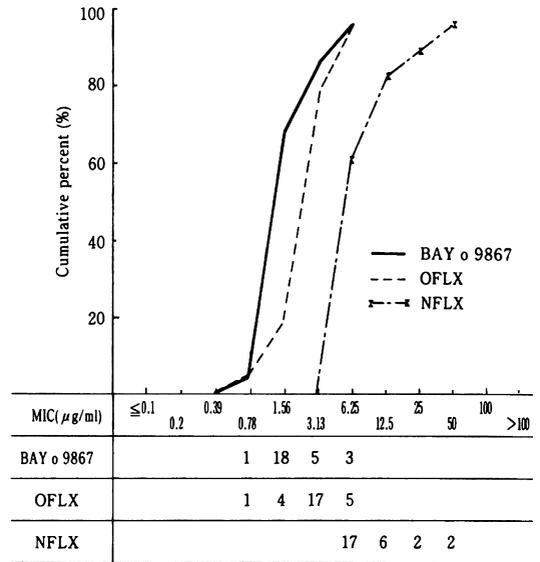


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. epidermidis 27 strains
10⁶cfu/ml

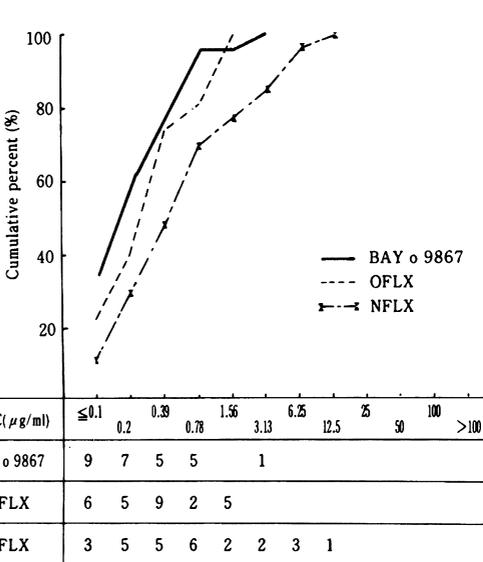


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. faecalis 27 strains
10⁶cfu/ml

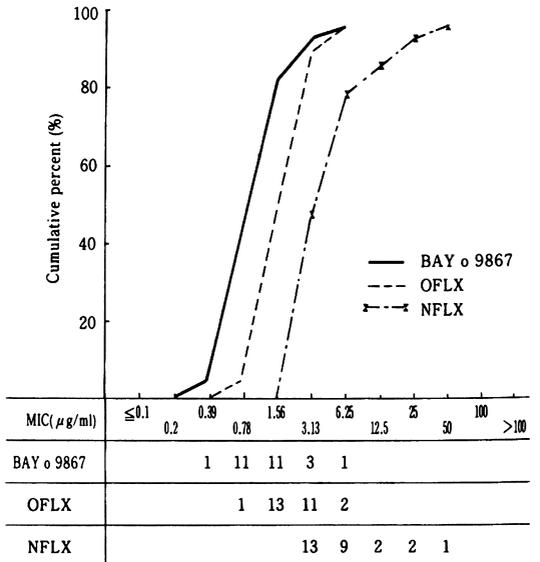


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 27 strains
10⁸cfu/ml

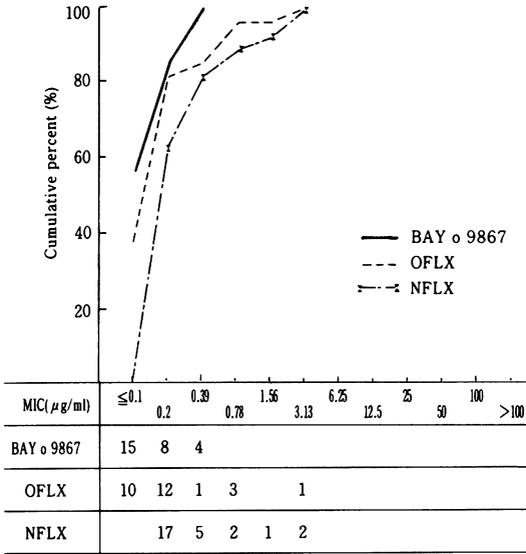


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 27 strains
10⁸cfu/ml

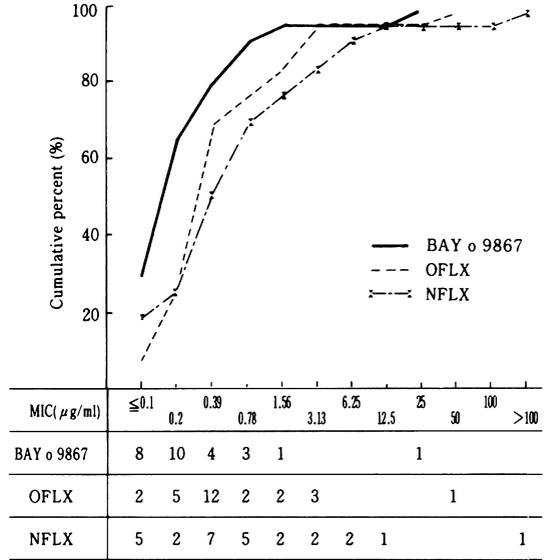


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli 27 strains
10⁶cfu/ml

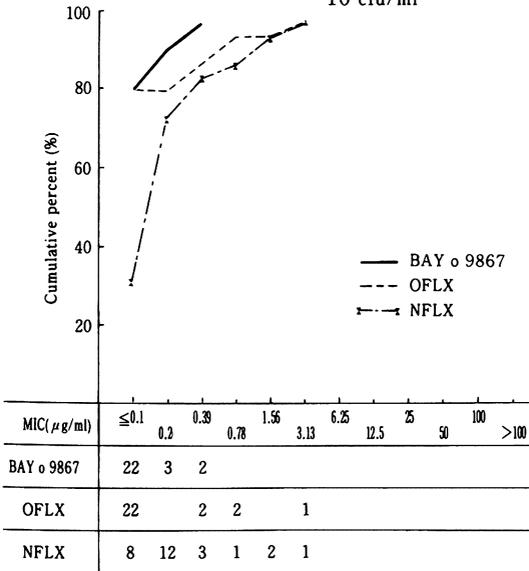


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 27 strains
10⁶cfu/ml

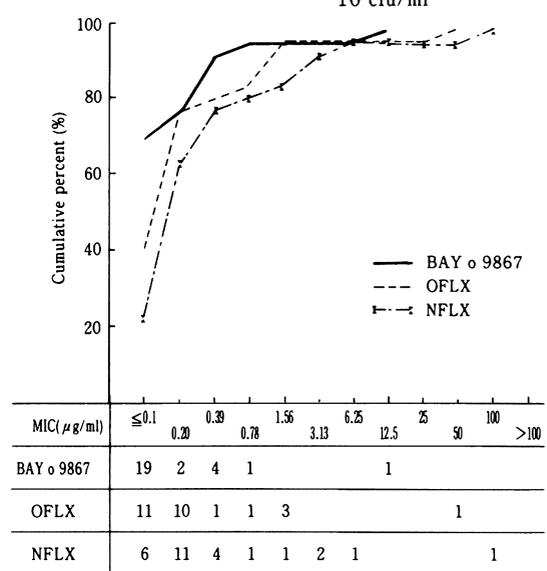
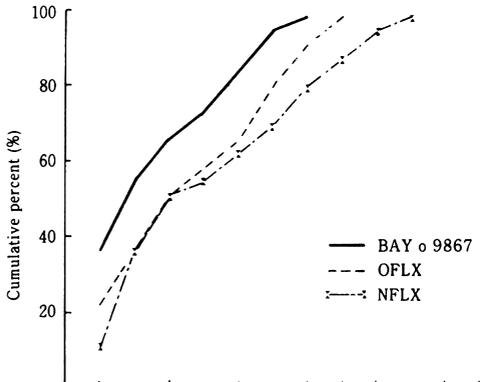


Fig.10 Sensitivity distribution of clinical isolates

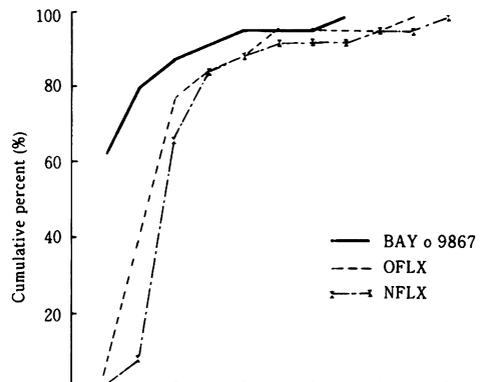
C. freundii 27 strains
10⁸cfu/ml



MIC (μg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	10	5	3	2	3	3	1					
OFLX	6	4	4	2	2	4	3	2				
NFLX	3	7	4	1	2	2	3	2	2	1		

Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates

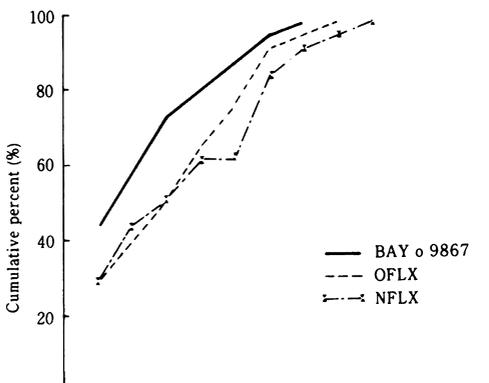
E. cloacae 27 strains
10⁸cfu/ml



MIC (μg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	17	5	2	1	1		1					
OFLX	1	10	10	2	1	2				1		
NFLX		2	16	5	1	1			1		1	

Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates

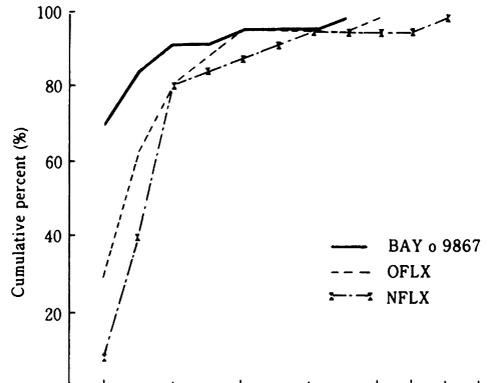
C. freundii 27 strains
10⁶cfu/ml



MIC (μg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	12	4	4	2	2	2	1					
OFLX	8	3	3	4	3	4	1	1				
NFLX	8	4	2	3		6	2	1	1			

Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. cloacae 27 strains
10⁶cfu/ml



MIC (μg/ml)	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BAY o 9867	19	4	2		1		1					
OFLX	8	9	5	2	2				1			
NFLX	2	9	11	1	1	1	1					1

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. mirabilis 27 strains
10⁸cfu/ml

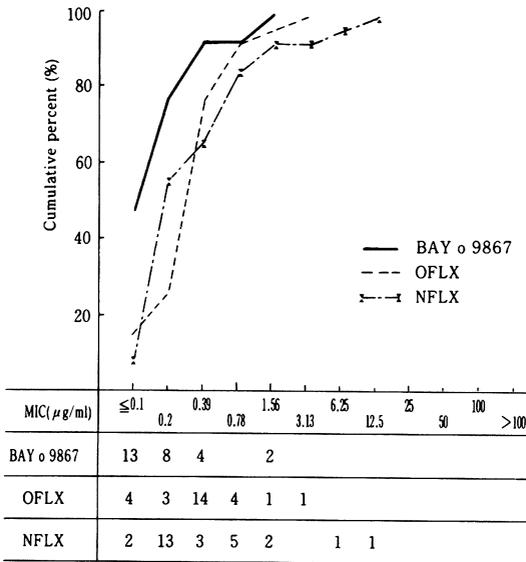


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. vulgaris 27 strains
10⁸cfu/ml

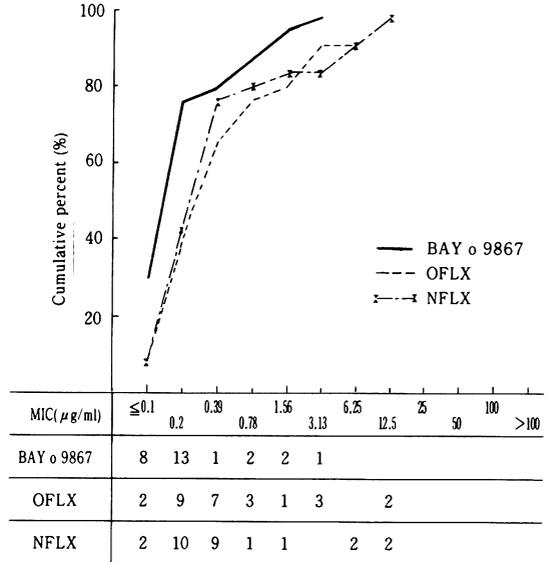


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. mirabilis 27 strains
10⁶cfu/ml

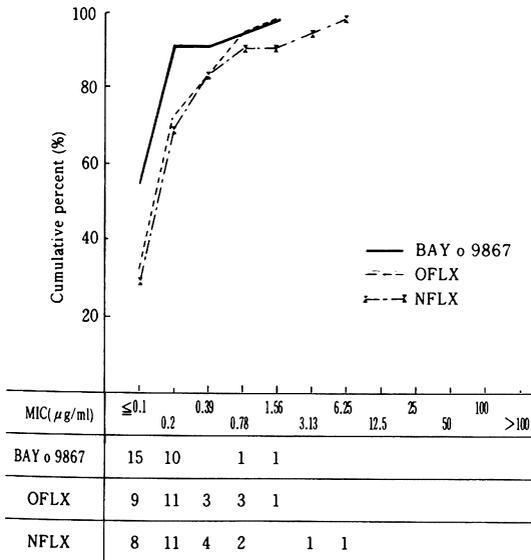


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. vulgaris 27 strains
10⁶cfu/ml

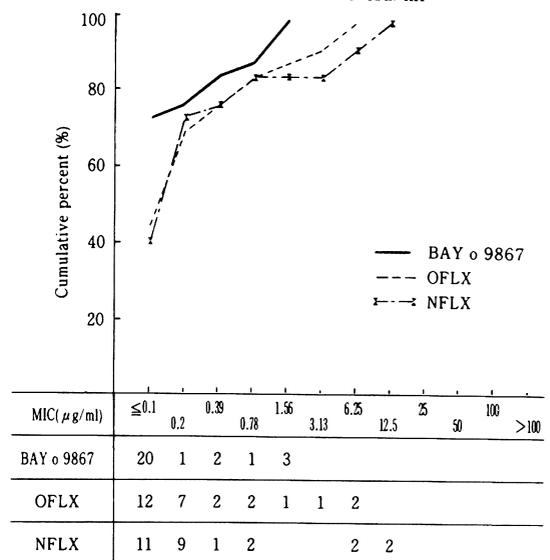


Fig.18 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. marcescens 27 strains
10⁸cfu/ml

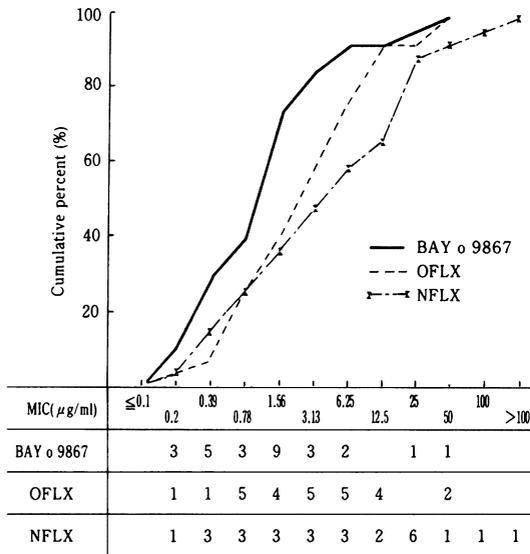


Fig.20 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 27 strains
10⁸cfu/ml

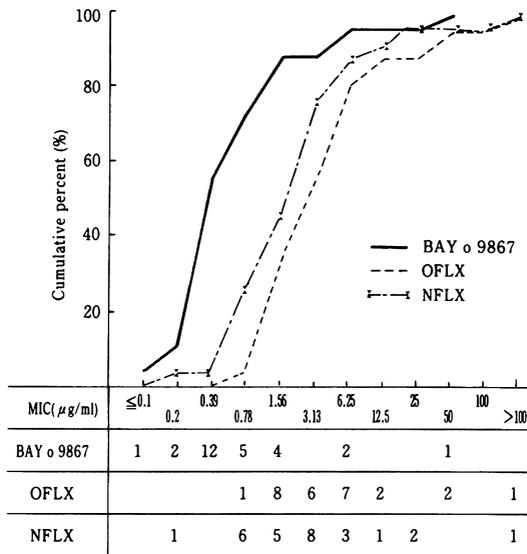


Fig.19 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. marcescens 27 strains
10⁶cfu/ml

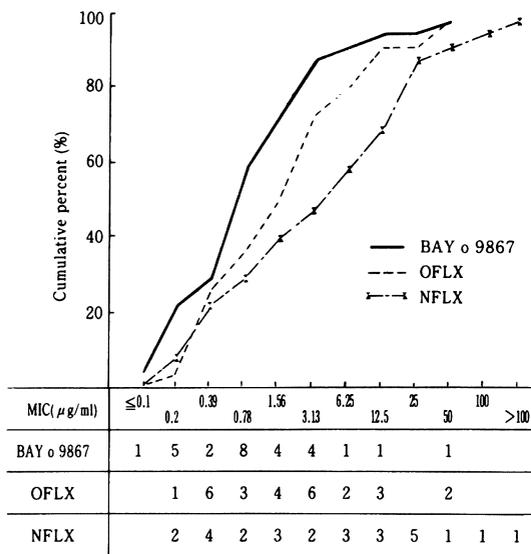


Fig.21 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 27 strains
10⁶cfu/ml

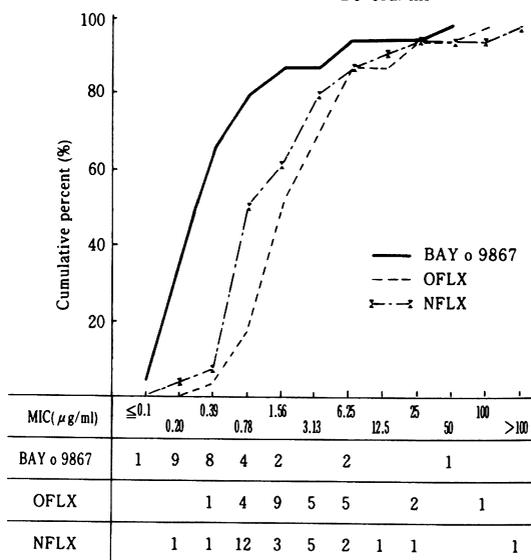


Table 1-1 Serum levels of BAY o 9867 (200mg p. o.)

No.	Case (Body weight)	Time after administration (hrs.)							
		0.5	1	1.5	2	3	4	6	12
1	T. D. (57kg)	0.04	1.20	1.20	1.20	0.80	0.38	0.27	0.07
2	T. M. (85kg)	0.56	1.20	0.97	0.56	0.32	0.27	0.15	0.04
3	M. K. (68kg)	0.06	0.09	0.27	1.20	0.47	0.22	0.15	0.03
4	Y. I. (75kg)	0.74	0.73	0.57	0.37	0.35	0.22	0.20	0.06
5	N. K. (67kg)	0.37	0.94	0.69	0.48	0.37	0.31	0.22	0.09
6	A. H. (69kg)	0.07	0.39	0.41	0.46	0.35	0.29	0.19	0.07
7	T. T. (60kg)	1.40	0.93	0.69	0.63	0.48	0.37	0.29	0.09
	Mean	0.46	0.78	0.69	0.70	0.45	0.29	0.21	0.06
	± S.E.	±0.19	±0.16	±0.12	±0.13	±0.06	±0.02	±0.02	±0.01

(μg/ml)

Table 1-2 Serum levels of Norfloxacin (200mg p. o.)

No.	Case (Body weight)	Time after administration (hrs.)							
		0.5	1	1.5	2	3	4	6	12
1	T. D. (57kg)	0.18	0.80	0.94	0.70	0.45	0.35	0.24	0.10
2	T. M. (85kg)	0.16	0.80	0.70	0.40	0.31	0.25	0.13	N. D.
3	M. K. (68kg)	0.35	0.46	0.31	0.25	0.14	0.11	0.09	N. D.
4	Y. I. (75kg)	0.27	0.45	0.46	0.26	0.23	0.17	0.08	0.04
5	N. K. (67kg)	0.59	0.70	0.55	0.52	0.34	0.30	0.23	0.08
6	A. H. (69kg)	0.59	0.57	0.45	0.28	0.27	0.12	0.07	0.04
7	T. T. (60kg)	0.30	0.63	0.72	0.72	0.42	0.35	0.29	0.09
	Mean	0.35	0.63	0.59	0.45	0.31	0.24	0.16	0.05
	± S.E.	±0.07	±0.06	±0.08	±0.08	±0.04	±0.04	±0.03	±0.02

N. D. : <0.02 μg/ml. (μg/ml)

Fig.22 Serum levels of BAY o 9867 & Norfloxacin
in a cross over study, 200mg p. o.
(Agar well method, *E. coli* Kp)

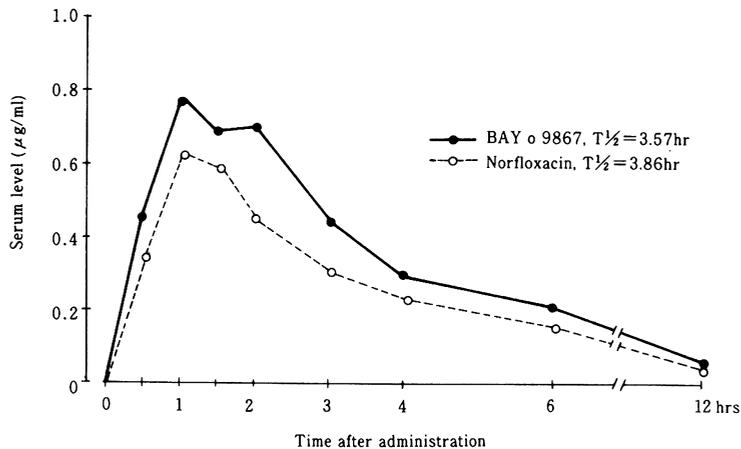


Table 2-1 Urinary excretion of BAY o 9867 (200mg p. o.)

Volunteer		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12hr
1	T. D.	270 6.8	220 16.5	82 20.4	56 23.6	9.4 26.3
2	T. M.	220 8.8	120 12.2	120 15.5	74 17.5	21 20.3
3	M. K.	56 2.3	270 11.6	90 14.4	82 17.2	25 19.9
4	Y. I.	355 27.5	115 44.5	137 51.0	40 62.3	54 71.3
5	N. K.	192 23.5	145 38.8	167 45.9	192 51.6	68 58.8
6	A. H.	393 11.8	534 27.8	222 35.6	141 40.9	58 48.1
7	T. T.	569 21.4	269 34.8	94 41.9	98 47.0	71 56.4
Mean ± S.E.	Urinary level	294 ± 62	239 ± 55	130 ± 19	98 ± 20	44 ± 9 (μg/ml)
	Cumulative recovery	14.6 ± 3.6	26.6 ± 5.1	32.1 ± 5.7	37.2 ± 6.8	43.0 ± 7.8 (%)

Table 2-2 Urinary excretion of Norfloxacin (200mg p. o.)

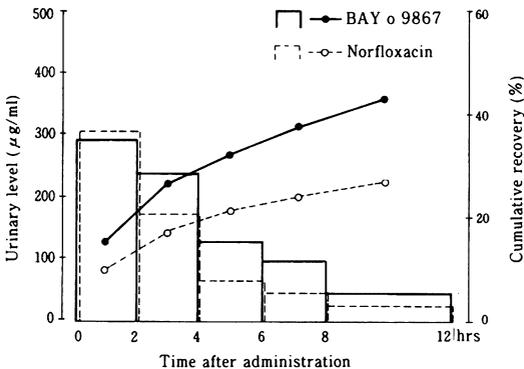
Volunteer		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12hr
1	T. D.	450 9.5	130 19.8	29 24.0	22 26.1	17 28.6
2	T. M.	370 11.9	370 22.4	120 26.9	66 29.2	15 33.5
3	M. K.	280 9.3	110 13.3	110 17.0	23 18.3	19 21.2
4	Y. I.	52 9.8	77 14.6	26 16.8	14 18.7	22 21.5
5	N. K.	395 8.9	160 18.1	24 22.9	65 27.0	32 31.4
6	A. H.	325 9.8	170 16.4	42 18.6	37 20.2	13 21.9
7	T. T.	290 7.3	185 17.0	86 22.4	72 26.5	54 31.0
Mean ± S.E.	Urinary level	309 ± 48	172 ± 36	62 ± 16	43 ± 9	25 ± 5 (μg/ml)
	Cumulative recovery	9.5 ± 0.5	17.4 ± 1.2	21.2 ± 1.5	23.7 ± 1.7	27.0 ± 2.0 (%)

Table 3 Clinical summary of simple UTI cases treated with BAY o 9867

No.	Case	Age	Sex	Dosage mg×days	Bacteria isolated	Symptom	Pyuria	Evaluation		Side effect
								UTI	Dr	
1	H. F.	56	F	300 × 3	<i>Staphylococcus</i> 10 ⁵ —	— —	— +	Moderate	Good	—
2	S. S.	46	F	300 × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —	— —	— +	*5th day judg.	Good	—

*excluded from UTI criteria

Fig. 23 Urinary excretion of BAY o 9867 & Norfloxacin in a cross over study, 200mg p.o.

(Agar well method, *E. coli* Kp)

1.16 µg/ml²⁾, OFLX 1.23 µg/ml³⁾, NFLX 0.63 µg/ml, 本剤 0.78 µg/ml であった。8 時間までの尿中回収率は ENX 44.9%²⁾, OFLX 43.2%³⁾, NFLX 23.7%, 本剤 37.2% であった。本剤の血中濃度, 尿中排泄はともに ENX, OFLX より劣るが, NFLX よりはすぐれた成績であった。今回は空腹時のみの検討であり, 食事の影響を検索していないが, NFLX¹⁾, ENX²⁾, OFLX³⁾ 3 剤ではいずれも空腹群の方が T max が小さく, C max は大きい傾向であった。空腹群では 3 剤とも 1 時間後に血中濃度のピークがみられるのに比べて, 摂食群では 2 時間後にピークがみられた。従って本剤でも血中濃度はある程度食事の影響をうけるものと推察される。10⁸ cells/ml 接種での本剤の MIC₈₀ は *S. epidermidis* 0.78 µg/ml, *S. faecalis* 3.13 µg/ml, *E. coli* 0.2 µg/ml, *K. pneumoniae* 0.39 µg/ml, *C. freundii* 1.56 µg/ml, *E. cloacae* 0.2 µg/ml, *P. mirabilis* 0.39 µg/ml, *P. vulgaris* 0.39 µg/ml, *S. marcescens* 3.13 µg/ml, *P. aeruginosa* 1.56 µg/ml であった。これら 10 菌種に対してすべて 3.13 µg/ml 以下の MIC₈₀ であった。本剤 200 mg 内服時の尿中濃度は 0~2 時間で 294 µg/ml であり, 6~8 時間でも 98 µg/ml であるので, これらの尿路感染症分離菌の 80% は MIC の

31~490 倍の高濃度の薬剤に 8 時間以上接触することになる。CHN & NEU らの成績では, 本剤の MBC は MIC より 2 段階大きい値であるという。したがって, MBC₈₀ の 8~120 倍の尿中濃度が 8 時間持続することになり, 尿路感染症の起炎菌が必要十分な時間, bactericidal な damage をうけることが予測される。この値は MIC, MBC と健康成人の尿中濃度を比較したものであり, 臨床においては尿路に存在する種々の基礎疾患のために host の状態は必ずしも一様でないので, 前述の数値をそのままあてはめてよいことにはならないであろう。

前立腺には薬剤に対する active transport mechanism が存在しないので, 薬剤の前立腺組織への移行は①薬剤の脂溶性, ②血漿中でのイオン化傾向, ③蛋白結合率に支配されている。一般に前立腺では薬剤の非イオン化かつ蛋白結合していない部分のみが移行しうると考えられている。また前立腺々細胞の細胞膜内外に存在する酸または塩基性物質の多寡も薬剤移行に影響する¹⁰⁾。本剤の蛋白結合率は 20% と低く⁷⁾, また等電点が 7.4 のためヒト血清中ではイオン化されないので, 前立腺組織への移行には都合のよい条件をそなえているといえる¹⁰⁾。DALHOFF & WEIDNER¹⁰⁾ は 10 名の健康成人男子における本剤 500 mg 内服 12 時間後の前立腺液 (EPS) 中の濃度は 0.9~15 µg/ml であったと述べている。しかしこの成績は健康成人においてえられたものであり, 患者のものではない。前立腺組織に炎症がある場合とない場合の薬剤移行は異なると考えられ¹¹⁾, 健康成人の成績をそのまま病的状態に適用できるものではない。細菌性前立腺炎の起炎菌は主にグラム陰性桿菌と考えられるが, 本剤のこれらの菌種に対する MIC 値はきわめて小さいので, 良好な前立腺移行性とあいまって難治性である本症の治療に対する有効性が期待される。

今回の trial では前立腺炎は 1 例のみであったが, 前立腺分泌液 (EPS) 中の膿球が減少したので Fair と判定されている。

教室でのピリドンカルボン酸の慢性複雑性尿路感染症に対する UTI 薬効評価基準による有効率は NFLX

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

No.	Age Sex	B.W. kg	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment		Bacteriuria			Evaluation		Side effect & Remarks	
					Dose mg/day	Route	Duration days	Species	Count	Pyuria	UTI		Dr
1	57 M	48	C.C.P. VUR Hydronephrosis	G-1	300	p.o.	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁴	## +	Poor	Fair	-
2	65 M	46	C.C.P. Nephrostomy	G-1	300	p.o.	5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 0	+ -	Excellent	Excellent	-
3	61 F		C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	300 200	p.o.	5 7	- -	0 0	## +	* Bacteriuria(-)	Unknown	-
4	27 F		C.C.P. Renal stone	G-3	600	p.o.	7	<i>S. epidermidis</i>	10 ² 0	± -	* 7th day judg.	Excellent	-
5	54 F		C.C.P. Renal stone	G-3	300	p.o.	5	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶	+ ##	Poor	Poor	-
6	78 M	51	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	400	p.o.	14	<i>E. coli</i>	10 ⁷ 0	## -	* 7th day judg.	Excellent	-
7	55 F	45	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	400	p.o.	3	<i>H. abei</i> <i>H. abei</i>	10 ⁷ 10 ⁷	## ##	* 3rd day judg.	Poor	-
8	80 M	56	C.C.C. B.P.H.	G-2	400	p.o.	14	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶ 0	## +	* 7th day judg.	Fair	-
9	73 M	63	C.C.C. B.P.H.	G-2	400	p.o.	7	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ 10 ³	## +	* 7th day judg.	Poor	-
10	79 M	52	C.C.C. Vesical stone	G-4	400	p.o.	3	? -	10 ³ 0	## +	* Bacteria count	Good	-
11	49 F	45	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	600	p.o.	5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 0	+ -	Excellent	Excellent	-
12	61 F	47	C.C.P. Nephrostomy	G-1	600	p.o.	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 0	## +	Moderate	Good	-

* excluded from UTI criteria

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
Eliminated	2		1	3 (60.0%)
Suppressed				(%)
Replaced			1	1 (20.0%)
Unchanged			1	1 (20.0%)
Efficacy on pyuria	2 (40.0%)		3 (60.0%)	Case total 5
<input type="checkbox"/> Excellent	2 (40.0%)			Overall effectiveness rate 3/5 (60.0%)
<input type="checkbox"/> Moderate	1 (20.0%)			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	2 (40.0%)			

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

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (60.0%)	1	1	1	66.7%
	2nd group (Post prostatectomy)	(%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (20.0%)			1	0%
	4th group (Lower U.T.I.)	1 (20.0%)	1			100%
	Sub total	5 (100%)	2	1	2	60.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	(%)				%
	Sub total	(%)				%
Total		5 (100%)	2	1	2	60.0%

Table 7 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)		1
<i>E. coli</i>	1	0 (0%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)		
Total	5	4 (80.0%)	1	1

Table 8 Clinical summary of infection of male genital organ

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Dosage mg×days	Bacteria isolated	Symptom	Pus in discharge	Evaluation	Side effect
1	N. M.	45	M	Gonorrheal urethritis	300 × 6	<u><i>N. gonorrhoeae</i></u> —	<u>+</u> —	<u>##</u> —	Excellent	—
2	T. T.	32	M	Non-gonorrheal urethritis	300 × 3	—	<u>+</u> —	<u>+</u> —	Unknown	
3	K. T.	24	M	Chronic prostatitis	300 × 20	— —	<u>+</u> <u>+</u>	<u>4-8/F</u> <u>2-4/F</u>	Fair	—

* Micturition pain

** Perineal discomfort

Table 9 Clinical evaluation according to diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Dr's evaluation					Effectiveness rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Acute simple cystitis	2 (1)		2 (1)				100% (100%)
Chronic complicated cystitis	7 (1)	2 (1)	1	1	2	1	50.0% (100%)
Chronic complicated pyelonephritis	5 (4)	2 (1)	1 (1)	1	1 (2)		60.0% (50.0%)
Gonorrheal urethritis	1	1					100%
Non-gonorrheal urethritis	1					1	—
Chronic prostatitis	1			1			0%
Other	1				1		0%
Total	18	5	4	3	4	2	56.3%

Effectiveness rate: Excellent + Good / Total

(): Cases meet to UTI criterion

71.4%¹⁾, ENX 66.7%²⁾, OFLX 84%³⁾, 本剤60%であった。今回の本剤の trial では慢性複雑性尿路感染症で UTI 薬効評価基準に合致する症例が少なかったために本剤の適切な評価を行うことができなかった。新薬シンポジウム¹²⁾における慢性複雑性尿路感染症の同基準による有効率は78.5%であり、新しいピリドンカルボン酸と同等あるいはそれ以上の臨床成績が得られると考えられる。

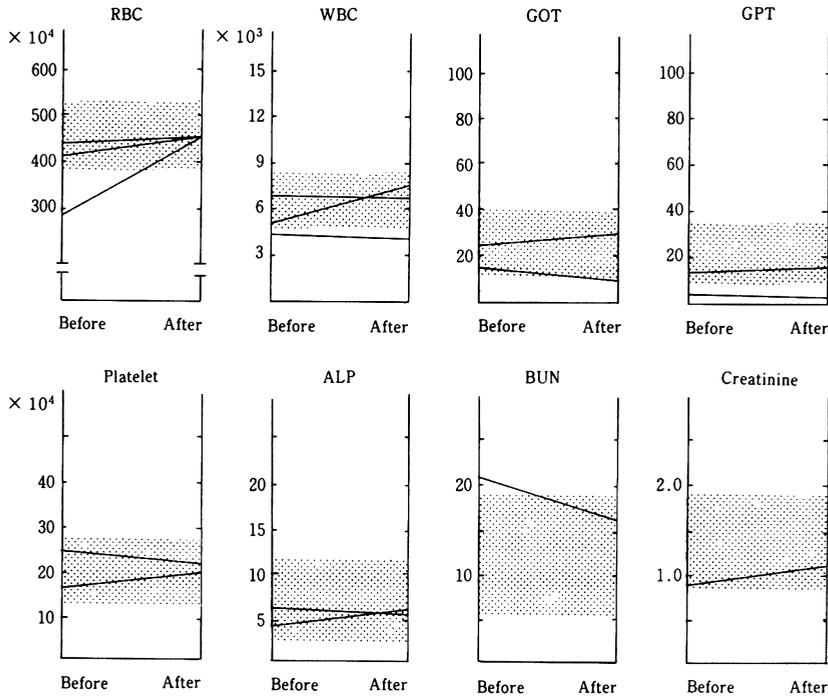
本剤の副作用発現率は、新薬シンポジウムにおける検討症例2575例中77例 (3.0%)、発現件数93件 (3.6%) であった¹²⁾。副作用の種類は食欲不振、胃部不快感、悪心等の消化器症状が54件 (2.1%) で最も多く、めまい、ふらつき等の神経症状11件 (0.4%)、発疹、痒痒感等の過敏症状10件 (0.4%)、その他 (心窩部痛、口内炎、舌・口唇のしびれ等) 18件 (0.7%) であった。いずれ

の薬剤も新薬シンポジウムの成績では、消化器症状の発現率はNFLX 2.9%, ENX 3.8%, OFLX 2.8%, 神経症状は各0.9%, 1.2%, 0.6%, アレルギー症状は各0.3%, 0.7%, 0.7%と報告されている¹³⁻¹⁵⁾。従って本剤の副作用発現頻度は消化器症状、神経症状およびアレルギー症状ともにこれら3剤と同等かあるいは低い。また臨床検査値異常でも好酸球増多1.96%, GOT・GPT上昇1.46%, ALP上昇0.46%等が上位を占めているが、その他の検査値の異常は一層低い発現率であり、重篤なもののみられておらず、本剤は安全性においても問題はないと思われた。

Ⅳ. ま と め

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の抗菌力、吸排、尿路感染症および男子副性器感染症に対する臨床成績について検討した。本剤はきわめて強い抗菌力、広いスペクトル

Fig. 24 Laboratory Test before and after Treatment with BAY o 9867



を有している。血中濃度，尿中排泄はNFLXよりすぐれており，尿路感染症治療に必要な尿中濃度が必要十分な時間維持されることが判明した。また緑膿菌をふくむ各種の尿路感染症起炎菌に対しすぐれた除菌効果を発揮した。自他覚的副作用は1例もみられず，安全性も高く，本剤は尿路感染症および男子副性器感染症に対し，きわめて有用な薬剤の一つと考えられた。

文 献

- 1) 大井好忠，他（4施設）：尿路感染症におけるAM-715の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4) : 604~621, 1981
- 2) 川島尚志，後藤俊弘，川原元司，島田 剛，大井好忠，阿世知節夫，坂本日朗，小島道夫：尿路感染症におけるAT-2266の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 864~878, 1984
- 3) 川島尚志，後藤俊弘，大井好忠，川原元司，岡元健一郎，永田進一，八木静男，小島道夫，島田剛，陳英輝：尿路感染症におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1) : 795~809, 1984
- 4) 大越正秋，他：UTI薬効評価基準，第二版。Chemotherapy 28 : 324~341, 1351~1358, 1980
- 5) PEDRINI, A. : Nalidixic acid, P. 154~175, In F. E. Hahn (ed), Antibiotics, vol. 5. Springer Verlag, Berlin, 1979
- 6) SUGINO, A. ; C. L. PEEBLES, K. N. KRENZER & N. R. COZZARELLI : Mechanism of action of nalidixic acid, purification of *Escherichia coli* nal A gene product and its relationship to DNA gyrase a novel nicking-closing enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 74 : 4767~4771, 1977
- 7) 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
- 8) INOUE, S. ; T. OHUE, J. YAMAGISHI, S. NAKAMURA & M. SHIMIZU : Mode of incomplete cross resistance amongst pipemidic, piromidic and nalidixic acid. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 240~245, 1978
- 9) CHIN, N.-X. & H. C. NEU : Ciprofloxacin, a quinoline carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 319~326, 1984
- 10) DALHOFF, A. & W. WEIDNER : Diffusion of ciproflox-

- acin into prostatic fluid. Eur. J. Clin. Microbiol. 3 : 360-362, 1984
- 11) 大井好忠：化学療法における Barrier の意義，性器・副性器。Chemotherapy 30 : 236-238, 1982
- 12) 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
- 13) 第28回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。AM-715，東京，1980
- 14) 第31回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅢ。AT-2266，大阪，1983
- 15) 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，名古屋，1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN) IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA,
TAKESHI SHIMADA, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University (Director : Prof. Y. OHI)

SETSUO ASECHI, KUNIHICO KAJIKI and MASATAKA MASUDA

Division of Urology, Kagoshima Municipal Hospital

SHINICHI NAGATA and ICHIRO YANASE

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

MICs of BAY o 9867 (Ciprofloxacin), Ofloxacin (OFLX) and Norfloxacin (NFLX) against 270 strains such as *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were measured by agar dilution method. Each species consisted of 27 strains. Peak MICs of BAY o 9867 against these various species ranged from ≤ 0.1 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and from 0.1 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ with the inoculum size of 10^8 cells/ml and 10^6 cells/ml. BAY o 9867 seemed to have same or more than 2 fold stronger activity than OFLX and NFLX against all kinds of species tested.

200mg of BAY o 9867 or NFLX was given orally to 7 male adult volunteers by cross-over method. Serum peak level of BAY o 9867 reached 0.78 $\mu\text{g/ml}$ after dosing and serum half life was proved 3.57 hours. Urinary recovery rate up to 12 hours was counted 43.0% and maximum urinary concentration rose to 294 $\mu\text{g/ml}$ during first 2 hours. Both serum level and urinary recovery rate of this drug were higher than those of NFLX.

Clinical efficacy and adverse effects were evaluated in 17 cases including 2 acute simple cystitis, 12 chronic complicated UTIs, 2 male genital infection and a cervicitis. According to the criterion of the second edition recommended by Japanese UTI committee, overall clinical efficacy of a case with acute simple cystitis showed moderate. Of 5 cases with chronic complicated UTIs showed excellent in 2 cases and moderate in a case. A case with gonorrheal urethritis and a case with chronic prostatitis were proved to be excellent and fair respectively by Dr's evaluation. No adverse effect and no abnormal clinical laboratory test were observed after giving this drug.