

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・柏倉 高・鈴木正明・野島美知夫

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科

新合成抗菌剤 BAY o 9867 について抗菌力試験を行うほか産婦人科領域感染症に対する臨床応用を試みた。

性器, 尿路, 化膿巣由来の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の95株を用いて抗菌力試験を行い, 本剤は OFLX, NFLX, NA と比べ抗菌活性が優れることを認めた。

臨床応用として, 主に外来患者を対象に子宮内膜炎, 子宮付属器炎, パルトリン腺膿瘍, 外陰膿瘍などの性器感染症6例, 産褥乳腺炎など3例, および *E. coli* による急性単純性膀胱炎11例, 計20例に本剤1日300~600 mg を4~7日間使用し全例有効の結果を得た。

副作用には特記すべきものを認めていない。

産婦人科領域における性器および尿路感染症では近年耐性グラム陰性桿菌感染症が主要な位置を占め, 現在まで多数の抗菌剤が治療薬剤として登場した。このうち合成抗菌剤ではナリジクス酸 (NA), ピロミド酸 (PA), ピベミド酸 (PPA), シノキサシン (CINX) につづきノルフロキサシン (NFLX), オフロキサシン (OFLX) などがあるが, 西ドイツ・バイエル社で開発されたシプロフロキサシン (BAY o 9867) が最も新しいキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤である¹⁾。本剤は化学構造的にはノルフロキサシンと類似しており, その作用は殺菌的で, 従来の同系薬剤に比し, *in vitro* の抗菌力が一層強まり, 緑膿菌, セラチア, 淋菌, バクテロイデスを含むグラム陰性菌やグラム陽性菌に対して, 幅広い抗菌スペクトラムと数倍強い抗菌力を有する点が特徴とされている²⁻⁴⁾。本剤はまた毒性も低く, 催奇形性, 抗原性なども問題となる点はなく, 安定性の高い薬剤で, 経口投与でよく吸収され, 各種組織への移行も良好で, 尿中へは24時間内に約40~50%回収される^{5,6)}。

今回我々は本剤について, 臨床由来各種細菌に対する抗菌力試験を行うとともに産婦人科領域における性器, 尿路感染症に対する臨床応用を試みたので, その成績を報告する。

I. 抗菌力試験

産婦人科領域の性器 (子宮, 膣), 尿路および化膿巣 (ダグラス窩膿瘍, 卵管膿瘍, 乳腺膿瘍, 外性器膿瘍) 由来の *E. coli* 25株, *K. pneumoniae* 20株, *P. mirabilis* 12株, *S. marcescens* 8株, *P. aeruginosa* 10株, および *S. aureus* 20株を用い, BAY o 9867 の抗菌力試験を平板希

釈法により行い, MIC を測定し, OFLX, NFLX, NA と比較した。なお測定法は日本化学療法学会標準法に準じて行い, 接種菌量は 10^6 cells/ml にて行った (Table 1, 2)。

1. *S. aureus*

20株における本剤の MIC 分布は0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX と類似した感受性分布を示すが, NFLX, NA に比べ, 抗菌力は優れている。

2. *E. coli*

25株における本剤の MIC は大部分の株が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で, OFLX, NFLX より MIC が低い。一方, NA では3.13 $\mu\text{g/ml}$ に感受性の山があり, 本剤に比べて *in vitro* の抗菌活性は弱い。

3. *K. pneumoniae*

20株における本剤の感受性分布は OFLX, NFLX より1~2管低い MIC のものが多く, NA に比べ抗菌力は遙かに強い。

4. *P. mirabilis*

本剤の MIC は大部分が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布し, OFLX, NFLX, NA に比べ抗菌力が優れている。

5. *S. marcescens*

本剤は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の間に感受性の分布がみられ, この場合も OFLX, NFLX, NA に比べ感受性効果が高い。

6. *P. aeruginosa*

10株の検査では本剤の MIC は多くの株が0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, OFLX, NFLX に比べ2~4倍の強い抗菌力を本菌に対して示している。

以上、BAY o 9867 の抗菌力を OFLX, NFLX, NA と比べた場合、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* および *S. aureus* に対する本剤の抗菌活性は、他剤に比し数倍も優れている点が立証された。

II. 臨床試験

BAY o 9867 を産婦人科領域の臨床応用として性器感染症、産褥乳腺炎など9例、尿路感染症（膀胱炎）の11例計20例に使用した。投与方法は経口投与で、1日量の内訳は600 mg（分3）8例、300 mg（分3）12例となり、投与日数は4～7日間である。臨床成績の一覧を Table 3, Table 4 に示した。

1. 性器感染症

子宮内膜炎2例、子宮付属器炎1例、バルトリン腺膿瘍2例、外陰膿瘍1例、計6例に本剤を使用した（Table 3, 症例 No. 1～6）。投与量は1日300 mg の症例 No. 2 を除き、ほかはすべて1日600 mg（分3）投与で、投与期間は4～7日である。骨盤内感染症の効果判定基準は、本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に消失したものを著効（++）、主要自他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒した場合を有効（+）とし、3日以内に改善の徴候が認められないものを無効（-）とした。以上のような試験の結果、子宮内膜炎の2例と子宮付属器炎の1例ではいずれも本剤が有効で、投与後軽熱乃至発熱、下腹痛や子宮体部・子宮付属器の圧痛、抵抗などの自・他覚所見の消失、改善をみた。なお、子宮付属器炎では菌検査が不能であったが、投与後菌検査を行った子宮内膜炎では培養陰性であった。

次に外性器感染症であるバルトリン腺膿瘍と外陰膿瘍の3例にはいずれも小切開を併用したが、全例有効と判定した。このうち症例 No. 4（起炎菌 *Peptococcus*）では後に再発した。他2例の外性器感染症の起炎菌には、*Staphylococcus* や嫌気性菌を含む複数菌が分離されている。

2. 産褥乳腺炎ほか

産褥乳腺炎の2例および嫌気性菌が分離されたソケイ部膿瘍計3例に本剤1日300～600 mg（分3）、5～6日間の投与を行い、すべて有効であった。このうちのソケイ部膿瘍では小切開を併用した（Table 3, 症例 No. 7～9）。

3. 尿路感染症

本剤を急性単純性膀胱炎11例に使用した。投与量は1日600 mg（分3）1例、300 mg（分3）投与10例で5～7日間投与し、投与総量は1500 mg～4200 mg である。起炎菌はすべて *E. coli* で、初回到尿中菌数が 10^5 cells/ml 以上証明されている。臨床効果の判定は尿中細菌の消失、自覚症状の消失改善、膿尿（尿沈渣所見）をもと

に下し、尿中細菌の消失も自・他覚所見の消失をみたとの有効とした。以上の結果本剤は膀胱炎11例の全例に有効で、全例に起炎菌の消失、自覚症状の消失、膿尿の正常化をみた。

4. 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると、性器感染症6例、産褥乳腺炎、ソケイ部膿瘍3例および尿路感染症（膀胱炎）11例の計20例の対象例全例に対して本剤は有効であった。なお、*E. coli* を起炎菌とする尿路感染症の全例に本剤の臨床効果と細菌消失効果が認められたことは対象が外来における急性単純性膀胱炎患者であるためであろう。

5. 副作用

本剤の経口投与による胃腸症状などの副作用は認められていない。一部の症例で投与前後の肝機能（S-GOT, S-GPT）、腎機能（BUN, 尿蛋白）を検討したが、特に異常所見を認めなかった。

III. 考 案

近年ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発が著しく、Naphthiridine 系として1962年のナリジクス酸（NA）の合成以来、グラム陰性桿菌に抗菌作用を発揮する抗菌剤として、類似化合物の研究が進み、ピロミド酸（PA）、ピベミド酸（PPA）、などが登場した。その後最近になり、quinoline 系として抗菌活性が一段と鋭くなったシノキサシン（CINX）、ノルフロキサシン（NFLX）の登場につづき、オフロキサシン（OFLX）、シプロフロキサシン（BAY o 9867）の出現をみるに至った。抗菌範囲の面では本剤と OFLX は緑膿菌、セラチア、嫌気性菌を含めたグラム陰性菌、ならびにグラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと殺菌性を有する新しい合成抗菌剤といえよう^{4,7,8)}。

我々は性器感染症および尿路感染症の主要な起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などの臨床分離グラム陰性桿菌に対して、本剤は NA より優れた抗菌力を有することを立証したほか、菌種によっては NFLX, OFLX より数倍にも及ぶ低い MIC を示すものも認められた。その他、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しても本剤の感受性効果は優れたものがあり、*S. aureus* に対しても OFLX と同様本剤の感受性効果は優れたものであった。今回臨床効果のうえでは立証できたが、抗菌力試験では実施し得なかった嫌気性菌の各菌種（*Peptococcus*, *Bacteroides* など）並びにインドール陽性 *Proteus* 群、*Enterobacter*, 非発酵菌や各種のレンサ球菌（*Streptococcus*）、*E. faecalis*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* についても、本剤の抗菌力の極めて高いことが報告されている⁹⁻¹²⁾。

昭和59年12月の第32回日本化学療法学会西日本支部総

Table 3 Clinical effect of BAY o 9867

No.	Name	Age	Diagnosis	Organism	Dose			Note	Clinical effect	Side effect
					Daily	Day	Total			
1	H. O.	22	Endometritis	<i>E. coli</i> (+) <i>S. faecalis</i> (+)	600mg	5	3.0g	Tenderness of Uterus → (-) Lower abdominal pain → (-)	+	-
2	M. O.	43	Endometritis	<i>S. epidermidis</i> (+)	300mg	7	2.1g	Slight fever. Lower abdominal pain ↘ Tenderness of Uterus ↘ WBC 9700 → 6800, CRP 4 (+) → (-)	+	-
3	T. N.	18	Adnexitis		600mg	5	3.0g	Slight fever ↘ Lower abdominal pain → (-) Tenderness . resistance of adnexa ↘	+	-
4	S. N.	53	Right Bartholin gland's abscess	<i>Peptococcus</i> (##)	600mg	5	3.0g	Redness (thumb head sized) . Swelling ↘ (Incision)	+	-
5	K. K.	36	Left Bartholin gland's abscess	<i>S. aureus</i> (##) <i>α-Streptococcus</i> (+)	600mg	4	2.4g	Redness (goose egg sized) . Swelling ↘ (Incision)	+	-
6	M. Y.	41	Abscess of left vulva	<i>Peptococcus</i> (##) <i>S. epidermidis</i> (+)	600mg	4	2.4g	Redness (egg sized) . Swelling ↘ Pain ↘ (Incision)	+	-
7	T. S.	35	Inguinal abscess	<i>Bacteroides</i> (##) <i>Peptococcus</i> (+)	600mg	5	3.0g	Pain . Redness . Swelling (Incision)	+	-
8	T. T.	36	Right Puerperal mastitis		300mg	6	1.8g	Fever . Pain ↘ Redness . Induration (egg sized) ↘	+	-
9	R. Y.	32	Right Puerperal mastitis		600mg	6	3.6g	Fever ↘, Mammary pain → (-) Redness (goose egg sized) . Induration ↘, WBC 11,000 → 7,800	+	-

* Relapse

Table 4 Clinical effect of BAY o 9867 (Urinary tract infection)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms		Dose			Clinical response		Pyuria		Clinical Effect	Side Effect
				Before	After	Daily	Day	Total	Before	After	Before	After		
1	Y. A.	30	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	600mg	7	4.2g	+	-	+	-	+	-
2	S. K.	32	Cystitis	<i>S. epidermidis</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	7	2.1g	+	-	+	-	+	-
3	M. O.	30	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	5	1.5g	+	-	+	-	+	-
4	K. N.	51	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	6	1.8g	+	-	+	-	+	-
5	T. S.	52	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	6	1.8g	+	-	+	-	+	-
6	K. H.	38	Cystitis Posthysterectomy	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	7	2.1g	+	-	+	-	+	-
7	M. Y.	36	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	5	1.5g	+	-	+	-	+	-
8	M. O.	81	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	5	1.5g	+	-	+	-	+	-
9	K. J.	26	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	6	1.8g	+	-	+	-	+	-
10	R. S.	28	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	6	1.8g	+	-	+	-	+	-
11	T. H.	47	Cystitis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ cells/ml	-	300mg	6	1.8g	+	-	+	-	+	-

会の新薬シンポジウムで本剤の有用性が検討されたが、その際の集計評価においても臨床材料由来の前記各菌種に対する本剤の抗菌力が強力なことが指摘されている⁶⁾。結局本剤は抗菌力からいえば今迄の合成抗菌剤のなかで最も抗菌活性が強く、MICの低い薬剤といえよう。

本剤の吸収、排泄については血中濃度が稍低値を示す傾向がみられるものの、集計発表では200 mg 1回経口投与（空腹時）で、ピークは1時間で平均1.04 μ g/mlにみられ、300 mg投与では2.18 μ g/mlとなり、投与量と用量依存の関係がみられる⁶⁾。食事との関係では非空腹時でピークが遅れ、血中半減期は約3時間とされる⁶⁾。また、尿中排泄も200 mg投与時、6～8時間で約40%となり、24時間迄の累積尿中排泄率は約50%と報告されている⁶⁾。そのほか本剤の組織内移行も良好とされており、性器内移行（子宮、卵巣、卵管など）も認められる⁶⁾。

臨床成績であるが、我々は今回外来患者を主とする性器感染症、産褥乳腺炎など9例と尿路感染症11例、計20例に本剤の臨床応用を試み全例に有効であった。

結局本剤が上記の抗菌スペクトラムと強い抗菌効果並びに良好な体内移行を示す成績からみて、各種の性器感染と尿路感染症が使用対象疾患と考えられ、中等度迄の幅広い感染症に対し、経口剤としての特色が発揮されよう。副作用については特記すべきものは認められなかった。

文 献

- BURNIE, J. & R. BURNIE : Ciprofloxacin. *Drugs Future* 9 : 179~182, 1984
- SHAH, P. M. : Reports on gyrase inhibitors. *Quinolones Bulletin* : Oktober, 1984
- BAUERNFEIND, A. & C. PETERMÜLLER : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin, Norfloxacin and Nalidixic Acid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 : 111~115, 1983
- SMITH, J. T. : Mutational Resistance to 4-Quinolone Antibacterial Agents. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 347~350, 1984
- WINGENDER, W. ; K. -H. GRAEFE, W. GAU, D. FÖRSTER, D. BEERMANN & P. SCHACHT : Pharmacokinetics of Ciprofloxacin After Oral and Intravenous. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 : 355~359, 1984
- 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
- 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦, 福田 勝, 鈴木正明, 清田明憲, 古谷 博 : 産婦人科領域における AM-715 の臨床応用. *Chemotherapy* 29 (S-4) : 705~714, 1981
- 松田静治, 柏倉 高, 久保健太郎, 高瀬幸子, 野島美知夫 : DL-8280 の産婦人科領域における臨床応用. *Chemotherapy* 32 (S-1) : 900~907, 1984
- 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
- MUYTIENS, H. L. ; J. VAN DER ROS-VAN DE REPE & G. VAN VELDUIZEN : Comparative Activities of Ciprofloxacin (BAY o 9867), Norfloxacin, Pipemidic Acid, and Nalidixic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 302~304, 1983
- CHIN, N.-X. & H. NEU : Ciprofloxacin, A Quinoline Carboxylic Acid Compound Active against Aerobic and Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 319~326, 1984
- PRABHALA, R. H. ; B. RAO, R. MARSHALL, M. B. BANSAL & H. THADEPALLI : *In vitro* Susceptibility of Anaerobic Bacteria to Ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 : 785~786, 1984

CLINICAL APPLICATION OF CIPROFLOXACIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, MASAOKI SUZUKI and MICHIO NOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Ciprofloxacin, a newly synthesized antibacterial agent was investigated on its antibacterial activity and further on its clinical effectiveness against the infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology.

The antibacterial activity was studied on *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* clinically isolated from the genital organs, the urinary tract and suppurative site. It was concluded that the antibacterial activity of ciprofloxacin was superior to those of ofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid.

The clinical study was performed in 20 out-patients with various infectious diseases, out of whom 6 had suffered from endometritis, adenitis, Bartholin gland's abscess or external genital abscess, 3 from puerperal mastitis, and 11 from acute simple cystitis due to *E. coli*.

A favourable clinical effectiveness was observed in all patients without any noticeable adverse reactions after the treatment with ciprofloxacin in the daily doses of 300 ~ 600 mg for 4 ~ 7 days.