

## 産婦人科領域における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・三好敏裕・藤原道久

中山雅人・河本義之・白藤博子

川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発されたキノリンカルボン酸系合成経口抗菌剤 BAY o 9867 について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. BAY o 9867 の MIC の peak (100倍希釈接種菌量) 値は, *S. aureus*, *S. faecalis* でそれぞれ 0.20, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* で 0.012~0.20  $\mu\text{g/ml}$  であり, 対照薬とした Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Norfloxacin (NFLX), Nalidixic acid (NA) より優れていた。

2. 臨床効果では子宮付属器炎 1 例, バルトリン腺膿瘍 2 例, 乳腺炎 2 例, 急性膀胱炎 4 例の計 9 例に, BAY o 9867 1 回 100~200 mg, 1 日 3 回, 5~8 日間投与し, 著効 2 例, 有効 7 例であった。副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

BAY o 9867 は西ドイツ・バイエル社で開発されたキノリンカルボン酸系の合成経口抗菌剤である。化学構造上 1 位に cyclopropyl 基を有しており (Fig. 1), 嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有している<sup>1)</sup>。

今回, 本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので, その成績について報告する。

### I. 抗 菌 力

当教室保存の臨床分離株 365 株 (*S. aureus* 50 株, *S. faecalis* 40 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 25 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 50 株) について, 日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお接種菌量は原液および 100 倍希釈液とした<sup>2)</sup>。また, 同時に OFLX, ENX, NFLX, NA の MIC を測定し, 比較検討した (Fig. 2~9)。

*S. aureus* に対する本剤の MIC の peak 値は原液および 100 倍希釈液で, それぞれ 0.39, 0.20  $\mu\text{g/ml}$  であり, 原

液では OFLX と同程度であり ENX, NFLX, NA より優れ, 100 倍希釈液では他の比較薬剤より優れていた。

*S. faecalis* に対する本剤の MIC の peak 値は, 原液および 100 倍希釈液とも 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり, 他の比較薬剤より優れていた。

*E. coli* に対する本剤の MIC の peak 値は, 原液および 100 倍希釈液とも 0.012  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下であり, 他の比較薬剤より優れていた。

*K. pneumoniae* に対する本剤の MIC の peak 値は, 原液では 0.20  $\mu\text{g/ml}$  であり, OFLX, ENX, NFLX と同程度, NA より優れていた。100 倍希釈液では 0.05  $\mu\text{g/ml}$  で, 他剤より優れていた。

*P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対する本剤の MIC の peak 値は, 原液及び 100 倍希釈液とも 0.05  $\mu\text{g/ml}$  で, 他剤より優れていた。

*S. marcescens* に対する本剤の MIC の peak 値は, 原液および 100 倍希釈液でそれぞれ 0.39, 0.10  $\mu\text{g/ml}$  であり, 他剤よりも優れていた。

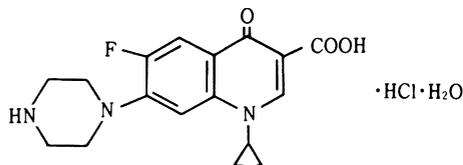
*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC の peak 値は, 原液では 0.20~0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈液では 0.20  $\mu\text{g/ml}$  で, 他の比較薬剤より優れていた。

### II. 臨床的検討

昭和 58 年 12 月~昭和 59 年 8 月までに当科を受診した外来および入院した症例で, 子宮付属器炎 1 例, バルトリン腺膿瘍 2 例, 乳腺炎 2 例, 急性膀胱炎 4 例の計 9 例を対象とした。

投与方法は BAY o 9867 を 1 回 100~200 mg, 1 日 3

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



1-cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4

-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

-hydrochloride-monohydrate



Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (50 strains)

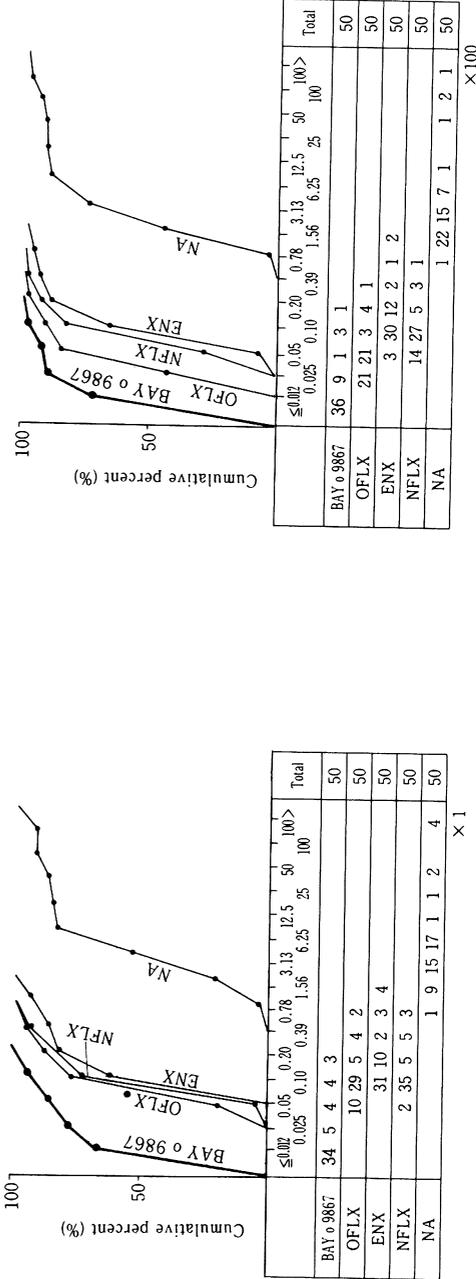


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (50 strains)

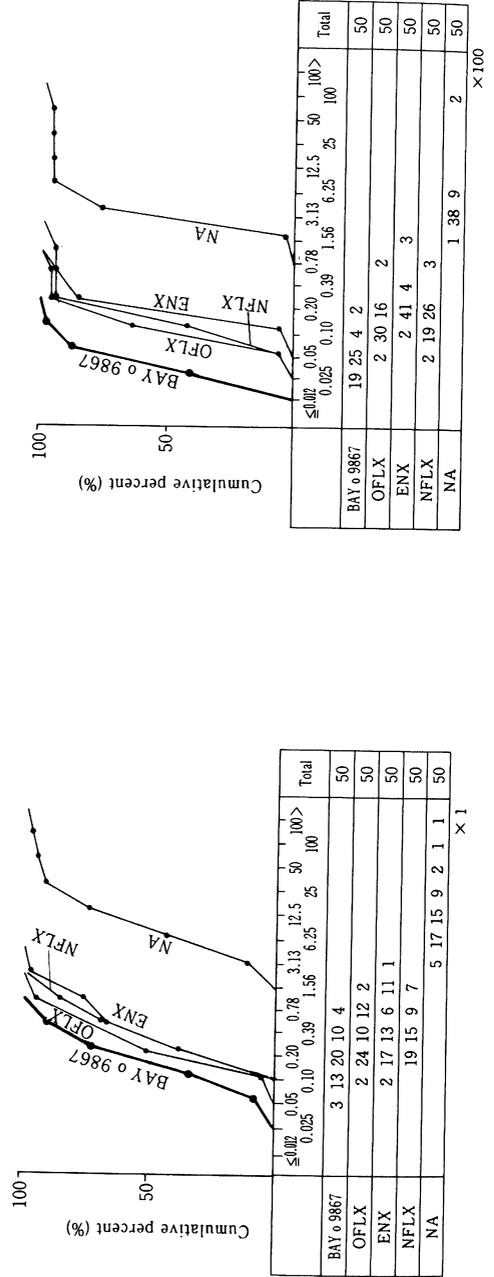


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (50 strains)

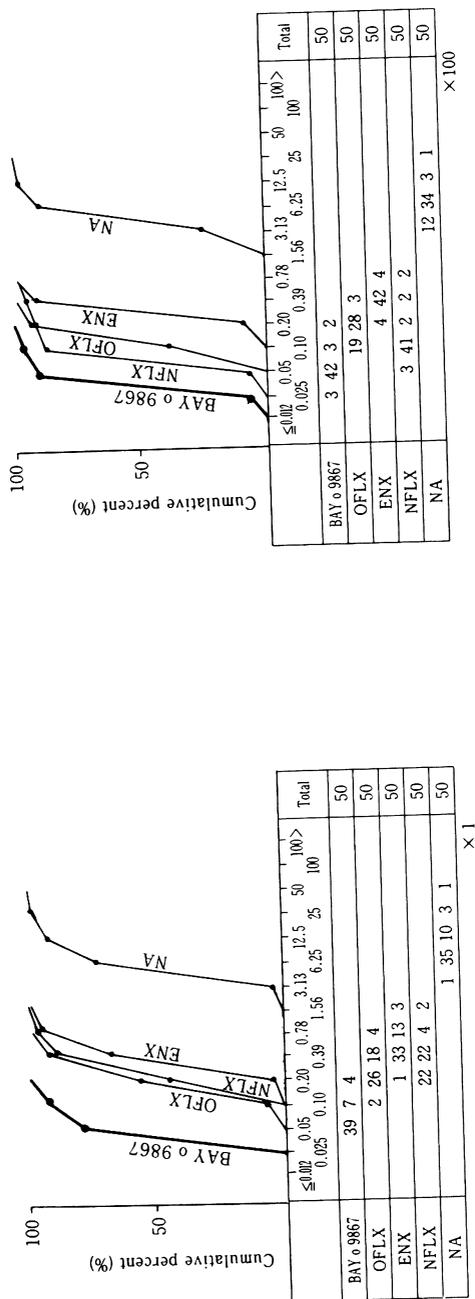


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (25 strains)

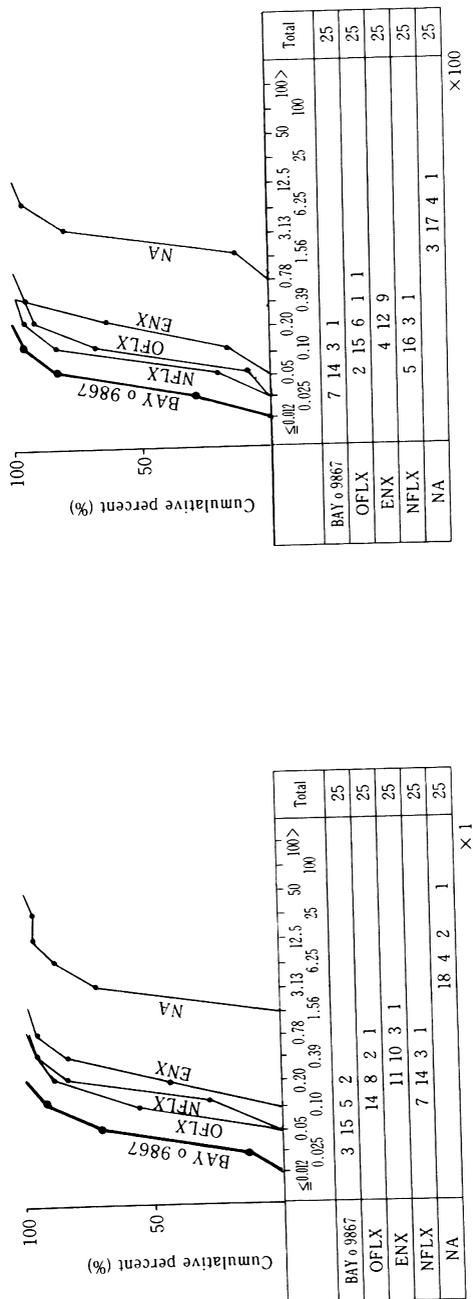




Table 1 Clinical effect of BAY o 9867

Case No.	Age	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Dosage			Clinical effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	26	Left adnexitis			200 × 3	7	4.2	(+)	(-)	WBC : 8,100 → 4,600
2	30	Left Bartholin's abscess	<i>Peptococcus magnus</i>	SBPC ABPC PIPC (#) (#) (#) CEZ CMZ NA (#) (#) (-)	100 × 3	5	1.5	(+)	(-)	Bacterial effect: Eradicated
3	49	Left Bartholin's abscess	No growth		100 × 3	5	1.5	(+)	(-)	
4	27	Left mastitis			100 × 3	5	1.5	(+)	(-)	
5	26	Left mastitis			200 × 3	8	4.8	(+)	(-)	WBC : 9,000 → 6,600 CRP : 4.5mg/dl → 0.3 ↓
6	41	Acute cystitis (Post Op : Ca of the cervix)	No growth		100 × 3	5	1.5	(+)	(-)	
7	44	Acute cystitis (Post Op : Myoma of the uterus)	<i>S. faecalis</i>	ABPC PIPC CEZ (#) (#) (+) CMZ CPZ NFLX (-) (+) (+)	100 × 3	5	1.5	(#)	(-)	Bacterial count : 10 <sup>5</sup> ↑ /ml → 0
8	25	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	SBPC ABPC PIPC (#) (#) (#) CEZ CMZ NA (#) (#) (#)	100 × 3	5	1.5	(#)	(-)	Bacterial count: 10 <sup>5</sup> ↑ /ml → 0
9	44	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC PIPC CEZ (#) (#) (#) CMZ CPZ NFLX (#) (#) (#)	100 × 3	5	1.5	(+)	(-)	Bacterial count: 10 <sup>5</sup> ↑ /ml → 0

Table 2 Laboratory findings of BAY o 9867

Case No.	Hematology										Liver function				Renal function		
	RBC 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm <sup>3</sup>	WBC fraction (%)					Plate. 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT IU	GPT IU	ALP IU	T-Bil. mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	
					Eosino.	Baso.	N-St.	N-seg.	Lympho.								Mono.
1	B	390	12.0	36.1	8,100												
	A	395	12.1	35.7	4,600												
2	B	438	13.3	39.5	4,300	0	0	8	52	39	1	24.8	12	36	0.5	11	0.8
	A	406	12.3	35.9	3,600							22.0	13	32		12	
3	B	447	13.5	39.8	3,200	1	1	4	32	54	8	17.1	41	54		13	
	A	457	13.8	40.5	4,500	1	2	0	38	58	1	16.5	50	56		17	
4	B	426	12.3	36.6	9,400	4	0	9	57	29	1	20.0	9	58	0.3	19	0.8
	A																
5	B	447	12.6	39.4	9,000	1	2	16	59	22	0	21.5					
	A	460	12.5	38.2	6,600	5	3	10	39	38	4	33.4	9	91	0.4	13	0.8
6	B	357	10.7	32.9	5,800	5	2	13	42	36	1	32.9	31	38		15	0.8
	A	349	10.5	31.9	5,000	3	0	13	42	37	5	27.1	29	38	0.2	12	0.7
7	B	461	11.9	37.3	7,000	0	3	0	66	28	3	45.7	13	57	0.3	10	0.7
	A	475	11.9	36.9	5,300	1	0	13	58	22	6	41.6	13	64	0.3	10	0.6
8	B	513	14.7	43.7	11,100	0	0	2	88	10	0	25.0	18	50	0.6	13	0.6
	A	452	12.9	38.0	5,900	3	0	2	52	42	1	25.7	14	42	0.4	16	0.6
9	B	410	12.3	37.2	10,400							24.5	16	64		13	
	A	399	11.9	36.0	5,300							24.6	13	58		12	

B: Before treatment

A: After treatment

回、5～8日間経口投与した (Table 1)。

効果の判定は以下の基準に従った。

著効：主要自他覚症状が、3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自他覚症状が、3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自他覚症状が、3日経過しても改善されない場合。

なお、手術・切開などの外科的療法を併用して著効であったものは著効とせず、すべて有効とした。

以上の判定基準に従った臨床効果は著効2例、有効7例で有効率100%であった。

細菌学的にはバルトリン腺膿瘍の1例より *Peptococcus magnus* が検出され、急性膀胱炎の2例からは *E. coli*、1例より *S. faecalis* が検出されたが、いずれも本剤投与により消失した。

本剤投与によると思われる自他覚的な副作用は認められなかった。また本剤投与前後の臨床検査値 (血液所見、肝機能、腎機能) を Table 2 に示したが、本剤投与によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

### Ⅲ. 考 案

BAY o 9867 はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌力を有しているのが特徴である<sup>1)</sup>。

当教室の臨床分離保存株での MIC (100倍希釈液) の peak 値は、グラム陽性菌で0.20～0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌では0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下と強い

抗菌力を示し、対照とした OFLX, ENX, NFLX, NA より優れていた。特に、産婦人科領域感染症における主要な原因菌である *E. coli* に対する MIC の peak 値は 0.012  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下と優れた値であった。

また自験例にはないが、*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *B. fragilis* などの嫌気性菌にも優れた抗菌力を有している<sup>1)</sup>。

臨床成績では子宮附属器炎1例、バルトリン腺膿瘍2例、乳腺炎2例、急性膀胱炎4例の計9例に本剤を投与し、著効2例、有効7例であり、細菌学的にも検出できた4株が消失した。

本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

産婦人科領域の感染症で尿路感染症のみならず、性器感染症においてもグラム陰性桿菌や嫌気性菌の分離頻度が高くなっている<sup>2)</sup>ことを考えれば、本剤の産婦人科領域における有用性は高いものと考ええる。

### 文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76～79, 1981
- 3) 高瀬善次郎：院内感染、特に術後感染と抗生物質の選択。産科と婦人科 44 : 731～736, 1977

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF BAY o 9867  
IN THE FIELD OF OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, TOSHIHIRO MIYOSHI, MICHIHISA FUJIWARA,  
MASATO NAKAYAMA, YOSHIYUKI KOMOTO and HIROKO SHIRAFUJI  
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

BAY o 9867, a new synthetic antibacterial agent, was evaluated for its antibacterial activity and clinical efficacy in the field of obstetrics and gynecology.

1. In the study of MICs of BAY o 9867, the peak of MICs for *S. aureus* and *S. faecalis* (100-fold diluted inocula) were 0.20 and 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , and the peak of MICs for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were 0.012 to 0.20  $\mu\text{g/ml}$ . And the peak of MICs for these microbes were better than those of standard drugs OFLX, ENX, NFLX and NA.

2. In the clinical study, BAY o 9867 was administered orally in doses of 100 ~ 200mg three times a day for 5 ~ 8 days to 9 cases comprising 1 with adnexitis, 2 with Bartholin's abscess, 2 with mastitis and 4 with acute cystitis. The clinical response was excellent in 2 cases and good in 7 cases. Side effect and abnormal clinical laboratory data due to BAY o 9867 was not observed in all cases.