

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

由良二郎・品川長夫・石川 周
 城 義政・柴田純孝・河辺章夫
 名古屋市立大学第1外科

新しい経口用合成抗菌剤である BAY o 9867 について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行い次の結論を得た。

1. 抗菌力：外科病巣分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* に対し、BAY o 9867 はいずれの菌株に対しても優れた抗菌力を示し耐性菌は1株も認めなかった。*E. coli* に対しては $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下、*Klebsiella* spp. に対しては $0.1 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対しては $0.4 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認めた。
2. 胆汁中移行：臨床例 8 例に対し本剤 200mg 経口投与時の胆汁中移行について検討した。血中ピーク値平均 $0.92 \mu\text{g/ml}$, 胆汁中ピーク値の平均は $7.7 \mu\text{g/ml}$ と良好な胆汁中移行を示した。
3. 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とする外科的感染症 14 例に本剤を投与し、著効 2 例、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、有効率は 71.4% であった。副作用として、食思不振が 1 例に見られたが、本剤の投与継続は可能であった。

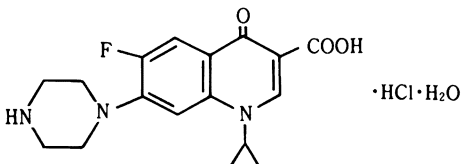
BAY o 9867 は、新しく開発されたキノリン・カルボン酸系の経口抗菌剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示した。本剤の安全性については、一般毒性、催奇形性、関節毒性、抗原性、一般薬理作用などについてすでに検討され、特に問題となることはないと報告されている¹⁾。

本剤は嫌気性菌を含め、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有する¹⁾。今回我々は本剤の提供を受けたので外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、若干の結果を得たので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力：病巣より分離された *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Norfloxacin (NFLX), に対する MIC も同時に測定し比較検討した。その測定は MIC 2000 システムを用いたマイクロブイオン希釈法により行い、接種菌量は 10^6 個/ml とした。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867
(Ciprofloxacin)



2. 胆汁中移行：胆石症で総胆管切開 T-tube drainage を施行した 8 症例に対し、術後 10~20 日頃、胆汁分泌の安定した時期に、本剤 200mg を空腹時に投与し、経時的に血液及び胆汁を採取した。症例は男 2 例女 6 例で、年齢は 55~85 才、平均 66.6 才であった。体重は 36~68kg, 平均 49.8kg であった。なお、これらのうち 4 例に対しては cross over により OFLX 200mg を経口投与し、血中、胆汁中濃度を比較検討した。濃度測定は、*E. coli* Kp 株を検定菌とした薄層カップ法にして行い、標準曲線作成には血清用としてコンセーラ (日水) を、胆汁用としては 1/15 M Phosphate Buffer (pH 8.0) を用いた。

3. 臨床使用成績：皮膚軟部組織感染症を中心とした外科的感染症例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性について検討した。本剤の投与方法はいずれも経口投与で、1 回 100 mg, 1 日 3 回食後 30~60 分とした。投与日数は 3~8 日間、総投与量は 0.9~2.4 g であった。

臨床効果判定は教室の効果判定基準に従って行った。すなわち著効とは投与 3 日間で主要症状のほとんどが軽快または消失したもの、有効とは投与 5 日間で主要症状の過半数が軽快または消失したもの、やや有効とは、何らかの症状の改善のみられたもの、無効とは 3 日間以上の投与にても何ら症状の改善を認めないもの、または悪化したものとした。なお、可能なかぎり本剤投与前後に一般血液検査、血液生化学検査を行い薬剤による影響を検討した。

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to BAY o 9867

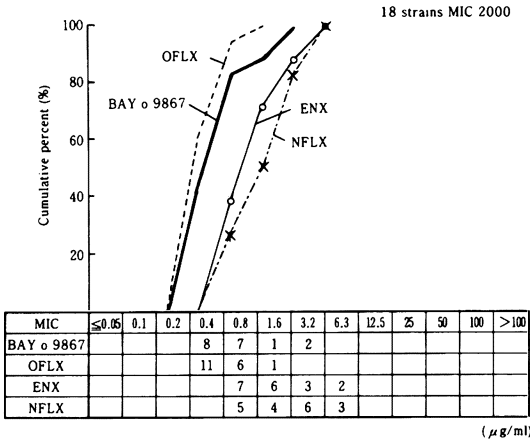


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* to BAY o 9867

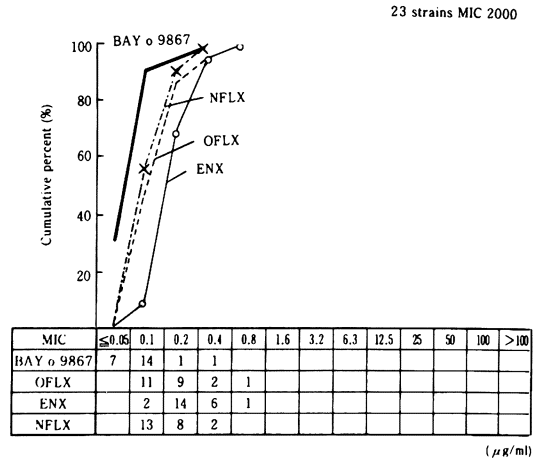


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to BAY o 9867

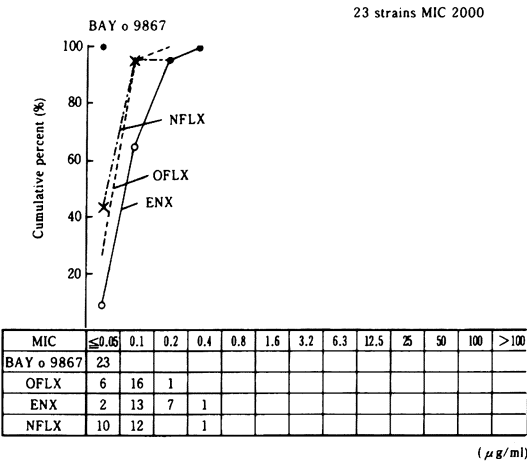
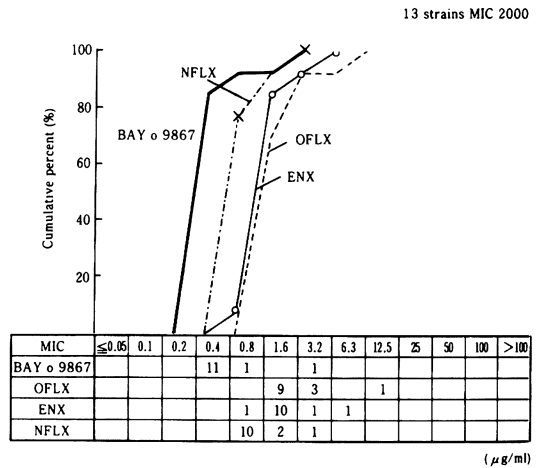


Fig. 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BAY o 9867



II. 結 果

1. 抗菌力：病巣より分離された *S. aureus* 18株, *E. coli* 23株, *Klebsiella* 23株, *P. aeruginosa* 13株について, 本剤及び OFLX, ENX, NFLX に対する MIC を測定した。測定結果は Fig. 2 ~ 5 に図示した。*S. aureus* に対してはすべて 3.2 μg/ml 以下の MIC を示し, OFLX とほぼ同等, ENX, NFLX よりも 1 管優れた値を示した。*E. coli* では 23 株すべてが 0.05 μg/ml 以下の MIC を示し, 他の 3 薬剤よりも, 1 管程度優れていた。*Klebsiella* に対しては, 0.1 μg/ml に MIC のピークがあり, すべて 0.4 μg/ml 以下の MIC を示し, 他の薬剤よりも 1 管優れていた。*P. aeruginosa* では, 0.4 μg/ml で MIC のピークを示し, OFLX, ENX よりも 2 管 NFLX よりも 1 管優れていた。

2. 胆汁中移行：8 症例に対し本剤 200 mg を空腹時に経口投与し, 血中及び胆汁中濃度を測定した。このうち 4 例には cross over 法にて OFLX 200 mg を投与し, その血中, 胆汁中濃度を測定比較した。その結果を Fig. 6 ~ 13 に示したが, 症例 1 では中等度の肝機能障害が見られることもあってか, 血中, 胆汁中濃度とも他症例に比し低値を示した。血中濃度は平均で 1 時間 0.76 μg/ml, 2 時間 0.83 μg/ml, 4 時間 0.54 μg/ml, 6 時間 0.32 μg/ml であった。胆汁中濃度は平均で 1 時間 1.5 μg/ml, 2 時間 5.1 μg/ml, 3 時間 5.7 μg/ml, 4 時間 5.0 μg/ml, 5 時間 3.1 μg/ml, 6 時間 3.3 μg/ml, 6 ~ 9 時間で 2.3 μg/ml であった。各症例ともに胆汁中濃度は血中濃度よりも高値を示した。血中濃度は 1 ~ 2 時間で, 胆汁中濃度は少しおくれて 2 ~ 3 時間でピークを示した。胆汁

Fig. 6 Serum and bile levels of BAY o 9867

Case 1 S.K. 61y F, 68kg T-tube drainage
BAY o 9867 200mg P. O. Fasting

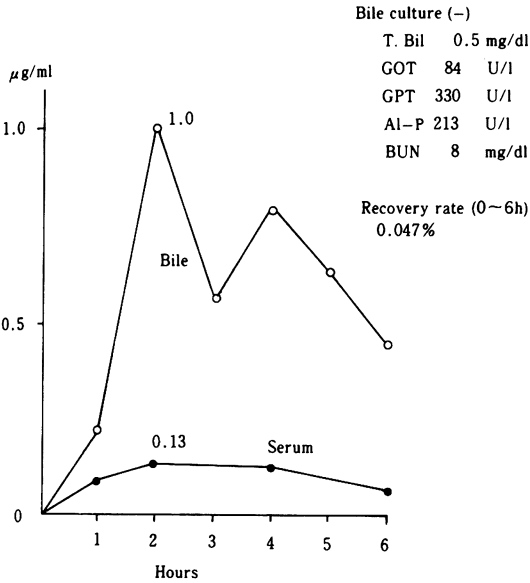


Fig. 8 Serum and bile levels of BAY o 9867

Case 3 F.K. 62y. F, 50.5kg T-tube drainage
BAY o 9867 200mg P. O. Fasting

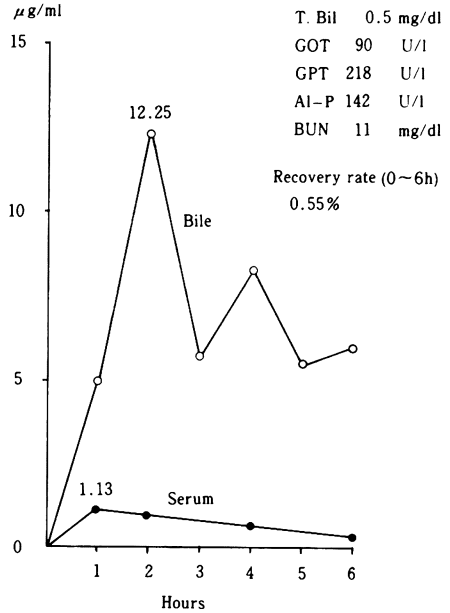


Fig. 7 Serum and bile levels of BAY o 9867

Case 2 T.N. 57y. M, 46kg T-tube drainage
BAY o 9867 200mg P. O. Fasting

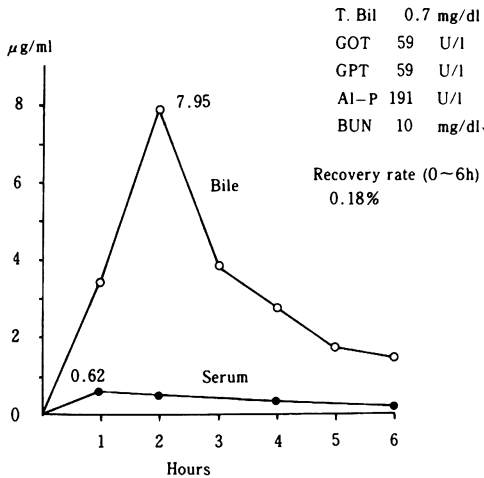
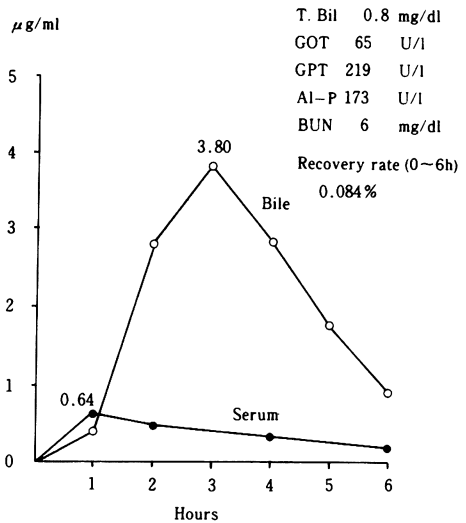


Fig. 9 Serum and bile levels of BAY o 9867

Case 4 M.O. 55y. F, 65kg T-tube drainage
BAY o 9867 200mg P. O. Fasting



中での回収率は6時間までで平均0.18%であった。
OFLXは血中、胆汁中ともに本剤よりも高濃度を示した。

3. 臨床使用成績: Table 1に示した14例に対し本剤を使用した。男女比は男7:女7, 年齢は19~78才平均

48.7才であった。肛門膿瘍2例, 皮下膿瘍2例, 瘰癧2例, 手術創感染2例, その他感染性粉瘤, 蜂巣炎, 糖尿病性脱疽感染, 乳腺炎, 感染性異物肉芽腫, 感染性毛巣洞各1例で, その臨床効果は著効2例, 有効8例, やや

Fig.10 Serum and bile levels of BAY o 9867

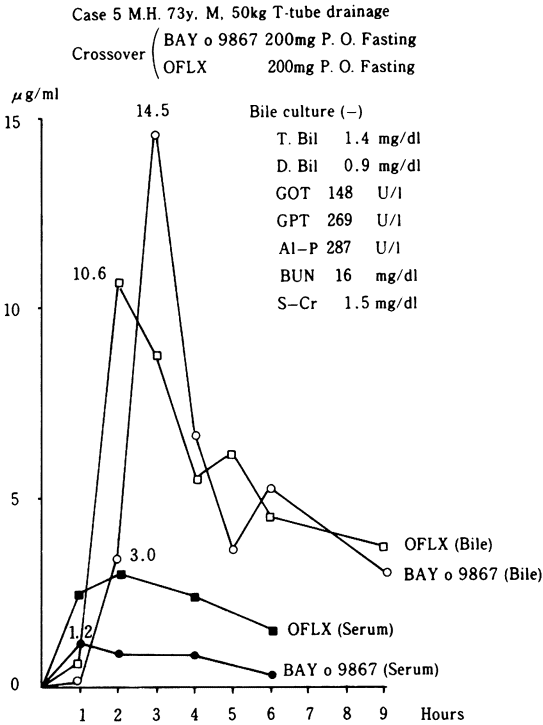


Fig.12 Serum and bile levels of BAY o 9867

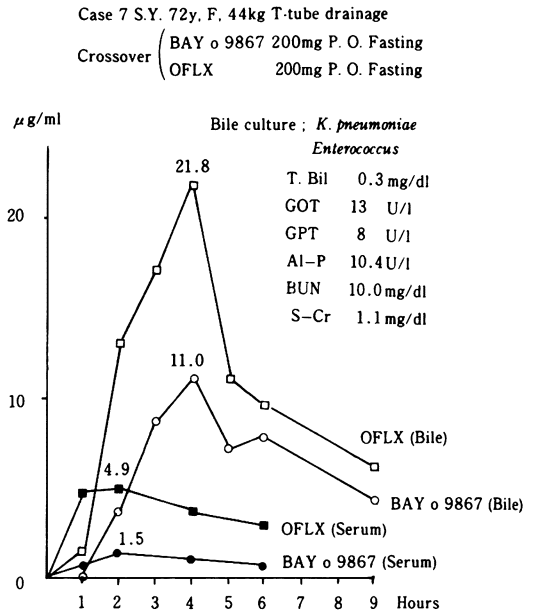


Fig.11 Serum and bile levels of BAY o 9867

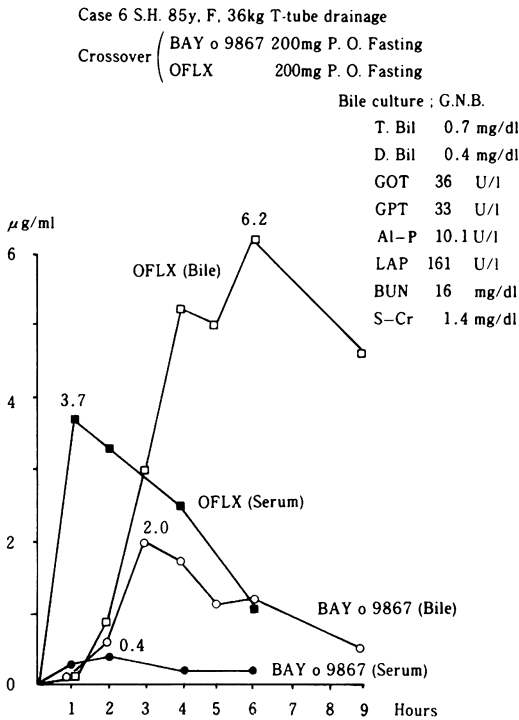


Fig.13 Serum and bile levels of BAY o 9867

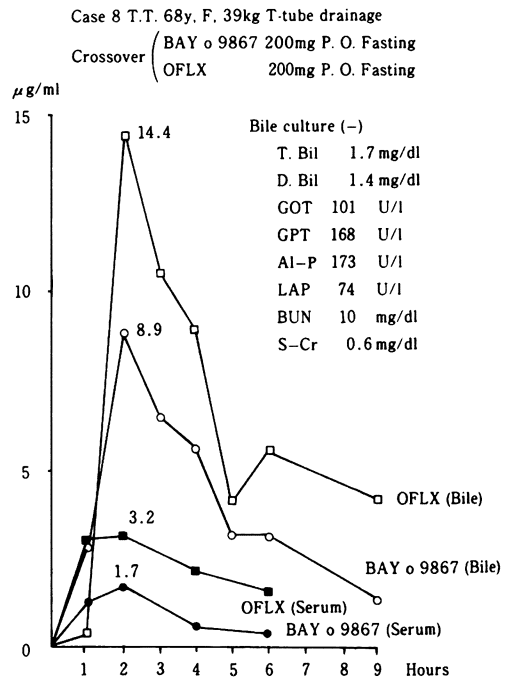


Table 1 Clinical response of BAY o 9867

No.	Age	Sex	Disease	Organism	BAY o 9867 Therapy (mg × times × days)	Total (g)	Adverse reaction	Clinical effect	Remarks
1	42	F	Acute mastitis	no-growth	100 × 3 × 3	0.9	none	good	puncture
2	20	F	Infected Schloffer's tumor	unknown	100 × 3 × 7	2.1	none	fair	—
3	19	M	Infected pilonidal sinus	unknown	100 × 3 × 5	1.5	none	fair	—
4	61	M	Periproctal abscess	unknown	100 × 3 × 7	2.1	none	good	—
5	24	M	Periproctal abscess	unknown	100 × 3 × 7	2.1	none	good	—
6	26	M	Subcutaneous abscess (hip)	C N S	100 × 3 × 3	0.9	anorexia	excellent	incision
7	45	F	Subcutaneous abscess (thigh)	unknown	100 × 3 × 5	1.5	none	excellent	incision
8	75	F	Felon (thumb)	<i>E. coli</i>	100 × 3 × 5	1.5	none	good	incision
9	69	F	Felon (index-finger)	C N S	100 × 3 × 5	1.5	none	good	incision
10	65	M	Infected atheroma	unknown	100 × 3 × 8	2.4	none	poor	—
11	53	F	Phlegmon (foot)	unknown	100 × 3 × 5	1.5	none	good	puncture
12	66	M	Diabetic gangrene	<i>S. aureus</i>	100 × 3 × 7	2.1	none	good	—
13	39	M	Post-operative wound infection	<i>S. aureus</i>	100 × 3 × 7	2.1	none	fair	puncture
14	78	F	Post-operative wound infection	C N S	100 × 3 × 7	2.1	none	good	incision

C N S : Coagulase Negative *Staphylococcus*

Table 2 Laboratory findings

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	BUN (mg/dl)
2	B	490	5900	13.4	36.7	23	26	86	8
	A	488	6500	13.7	34.1	—	—	—	—
3	B	546	4500	15.6	19.1	21	17	159	11
	A	521	5800	15.8	19.5	12	11	164	15
12	B	308	6100	10.0	37.3	28	8	—	7
	A	327	4400	10.5	28.2	18	11	—	15
14	B	464	4200	12.5	17.5	12	4	88	20
	A	473	4600	13.0	16.1	13	8	86	20

B : before, A : after

有効3例，無効1例で有効率71.4%であった。分離菌としては *S. aureus* 2株，Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 3株，*E. coli* 1株が分離され，CNS，*E. coli* は，いずれも消失，*S. aureus* 1株は減少，1株は不明という結果であった。

4. 副作用：症例6において本剤投与3日目より食思不振が見られたが，軽度であり特別の処置を要せず投薬を継続し，投与終了後は本症状もすみやかに消失した。なお臨床検査値の変動については，Table 2に示した4例で検討されたが，本剤投与によると思われる異常値は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

BAY o 9867 はキノリン・カルボン酸系の新しい経口用合成抗菌剤であり，OFLX²⁾，ENX³⁾，NFLX⁴⁾と同系の薬剤である。

本剤は，嫌気性菌を含め，グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く，優れた抗菌力を有する。今回，我々の検討でも，*E. coli*，*Klebsiella*，*S. aureus*，*P. aeruginosa* に対し低いMICを示し，かつ耐性菌を全く認めなかった。報告¹⁾を見ても本剤に対する耐性株は極めて少なく，本剤の幅広い抗菌力からその有用性が期待される。

本剤は，他の同系の薬剤²⁻⁴⁾と同様比較的良好な胆汁中移行が見られ，我々の成績では200 mg投与で血中ピーク値平均0.92 μg/mlに対し，胆汁中ピーク値平均は7.7 μg/mlであり，胆道感染症に対する本剤の有用性が考えられた。

臨床使用成績としては，皮膚軟部組織感染症を中心とする外科感染症14例に本剤を使用し，有効率71.4%と良好な成績であった。

また安全性に関しては1例に食思不振が見られたが，投薬継続可能であり，投薬終了後は本症状もすみやかに消失し，特に問題となるようなめまい等の神経症状は全例に認めなかった。また全国集計¹⁾でも副作用発現率3.0%と低率であり，このうち特に重篤なものは1例も認めなかったと報告されており，安全性の高い薬剤と考えられた。

臨床検査値の変動においては，検討し得た症例の中では特に問題となるべきものは認めなかった。

以上よりBAY o 9867 は経口抗菌剤として極めて優れた薬剤であり，外科領域におけるその有用性，安全性が認められたと考えられる。

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，岡山，1984
- 2) 由良二郎，品川長夫，石川 周，高岡哲郎，真下啓二，林宇多子，吉見 治，伊藤忠夫，渡辺 晋，犬飼昭夫：外科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1) : 853~864, 1984
- 3) 由良二郎，品川長夫，石川 周，高岡哲郎，早川義秋，真下啓二，柴田純孝，三宅 孝，中村明茂，林宇多子：外科領域におけるAT-2266の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 967~972, 1984
- 4) 由良二郎，品川長夫，石川 周，高岡哲郎，松垣啓司，花井拓美：外科領域におけるAM 715の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4) : 649~654, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)
IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, YOSHIMASA TACHI,

YOSHITAKA SHIBATA and AKIO KOBE

The First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Bacteriological and clinical effects of BAY o 9867, a new quinoline derivative for oral use, were investigated in the surgical field and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity : The *in vitro* antibacterial activity of BAY o 9867 was evaluated in comparison to OFLX, ENX and NFLX, using clinical strains of *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *P. aeruginosa*.

Minimal inhibitory concentrations of BAY o 9867 were ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, ≤ 0.4 $\mu\text{g/ml}$ for *Klebsiella* spp., and ≤ 3.2 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* and *P. aeruginosa*.

2. Biliary excretion: Biliary excretion of BAY o 9867 was studied in 8 patients, receiving 200 mg of BAY o 9867 and the biliary mean peak value of 7.7 $\mu\text{g/ml}$ was attained under serum mean peak value of 0.92 $\mu\text{g/ml}$.

3. Clinical effect: BAY o 9867 was administered to 14 patients with soft tissue infections. Clinical effect was excellent in 2 cases, good in 8, fair in 3 and poor in 1 and the efficacy rate was 71.4%.

As the adverse reaction, anorexia was observed in one case.