

外科領域の感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床使用成績

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部第2外科

佐々木武也・前田貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

光吉 聖

大阪市立桃山市民病院外科

平田早苗

大阪市立城北市民病院外科

森本 譲

東住吉森本病院外科

政田明德

三木自由ヶ丘病院外科

沢田 晃

恵王病院外科

ピリドンカルボン酸系新合成抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin) を検討し以下の成績をえた。

1. 健康成人3人に本剤200 mg を空腹時と食後に投与して cross over 法で血清中濃度と尿中排泄率を測定した。空腹時の血清中濃度は内服1時間半後にピーク値平均1.24 $\mu\text{g/ml}$ を示し、食後も1時間半後にピーク値平均1.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その時の12時間までの尿中排泄率は空腹時47.6%、食後34.7%であった。

2. 総胆管結石症術後患者2例に本剤200 mg を内服させた後測定した胆汁中濃度は症例によって差がみられ、1例では4~5時間後にピーク値5.5 $\mu\text{g/ml}$ がみとめられ、他の1例は3~4時間後にピーク値1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3. 乳癌術後患者5例の創部浸出液中濃度は3時間後から測定され、6時間後に平均0.5 $\mu\text{g/ml}$ に達した。

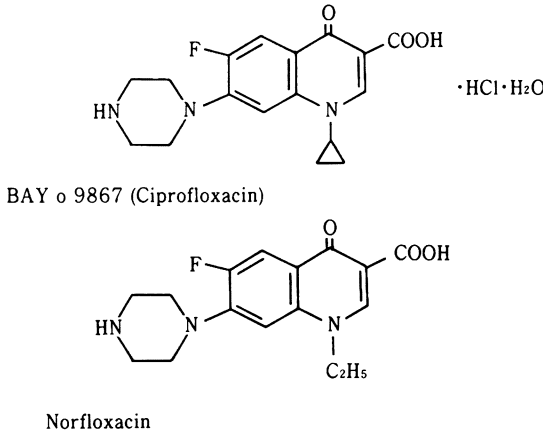
4. 外科領域の感染症63例に本剤1日600 mg が投与され、著効13、有効36、やや有効12、無効2、有効率77.8%という成績をえた。

5. 副作用として心窩部痛と下痢がみとめられたが軽度であった。臨床検査値異常は好酸球増多と GOT, GPT 値の上昇が各1例にみとめられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) 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新合成抗菌剤で

ある。化学構造は Norfloxacin とよく似た構造をしているが Fig. 1 のごとく、キノリン骨格1位に cyclopropyl

Fig. 1 Structures of BAY o 9867 and Norfloxacin



基を有する。本剤は殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広く作用し、しかもすぐれた抗菌力を有する^{1,2)}。

本剤の安全性については、特に問題となる点はみとめられていない³⁾。

本剤は健康成人に投与した場合の血清中濃度は食事による影響がみとめられるものの、Norfloxacinよりも高く、各組織や胆汁中への移行が良好で、尿中へは12時間までに40～50%が排泄される³⁾。

われわれは本剤を試用する機会をえたので外科領域の主として皮膚軟部組織感染症に投与するとともに、種々の体液内濃度についても検討を加えたので、あわせ報告する。

I. 体液内濃度

濃度測定は検定菌とした *E. coli* Kp 株を用いる薄層平板カップ法で行った。血清中濃度の測定には、Moni-Trol I、尿中・胆汁中・創液中濃度の測定には、pH7.0、1/15M リン酸緩衝液を用いた。

1. 血清中濃度及び尿中排泄

健康成人 volunteer 3 人に本剤200 mg を空腹時ないし食後に内服させ、cross over 法で血清中濃度ならびに尿中排泄率を測定した。Table 1 は3人の volunteer の全身状態を示したもので、いずれも男性で、血液像、肝機能には異常をみとめない。

本剤200 mg を空腹時に内服させたのちの血清中濃度は30分後平均0.43 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後平均0.96 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間半後ピーク値平均1.24 $\mu\text{g/ml}$ を示し、2時間後平均0.87 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後平均0.56 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後平均0.51 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後平均0.18 $\mu\text{g/ml}$ 、12時間後平均0.04 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。

一方、食後に同量を内服させたのちの血清中濃度は、

Table 1 Background of healthy volunteers

Case	M. Y.	M. O.	T. K.
Age, Sex	29, M	27, M	34, M
Body weight (kg)	62	65	65
Height (cm)	170.0	165.0	160.0
R B C ($\times 10^4$)	464	464	465
H b (g/dl)	15.0	15.0	14.7
H t (%)	47	48	47
W B C	5,400	4,600	5,700
G O T	20	19	22
G P T	11	11	15
Al-P	4.4	5.5	4.7

やはり1時間半後にピーク値平均1.0 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、空腹時にくらべやや低値となっていた。その後の濃度曲線は空腹時とほぼ同じ曲線をえがいた (Fig.2)。

同時に測定した尿中排泄をみると、空腹時では2時間までに平均31.3 mg (15.7%) が排泄され、12時間までに平均95.2 mg (47.6%) が排泄された。食後では2時間までに平均20.3 mg (10.2%)、12時間までに平均69.5 mg (34.7%) が排泄されたが、空腹時の方が排泄量が多く、排泄率も高くなっていた (Fig.3)。

2. 胆汁中濃度

総胆管結石症術後で T-tube が挿入されている患者2例に本剤200 mg を内服させたのちの胆汁中濃度を測定した。その結果、両例とも胆汁移行はおくれるものの1例 (73才、男) では3～4時間後にピーク値1.9 $\mu\text{g/ml}$ を、他の1例 (60才、男) では4～5時間後にピーク値5.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。いずれも血清中濃度をうわまわる高い胆汁中濃度がえられた (Fig.4, Table 2)。

3. 創液中濃度

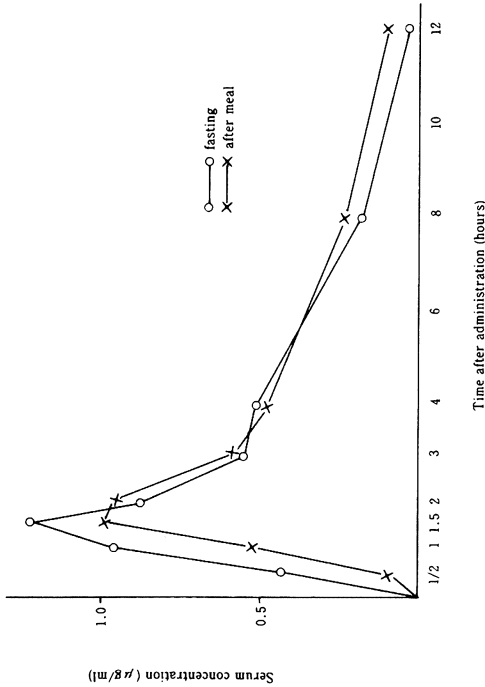
創内にドレーンが留置されており、創液中に赤血球の混入が少なくなった乳癌術後7～10日目に、本剤200 mg を内服させ、経時的に創液を採取した。創液は Fig. 5 に示すように携帯用吸引器とドレーンの間に気管吸引用キットを介在させて、採取した。

5例の結果をみると、症例によって創液移行に差がみとめられるものの、投与後3時間まではほとんど移行がみとめられず、その後徐々に移行がみとめられるようになり、6時間後には1 $\mu\text{g/ml}$ に達するものもあった (Fig.6, Table 3)。このように移行がおくれる理由は術後日時をえていることと感染病巣が存在しないためと考えられる。特に移行が不良であった症例2および4の創液1日量は、20～30 ml にすぎなかった。

II. 臨床成績

外科領域の感染症64例に本剤を使用した。そのうちわ

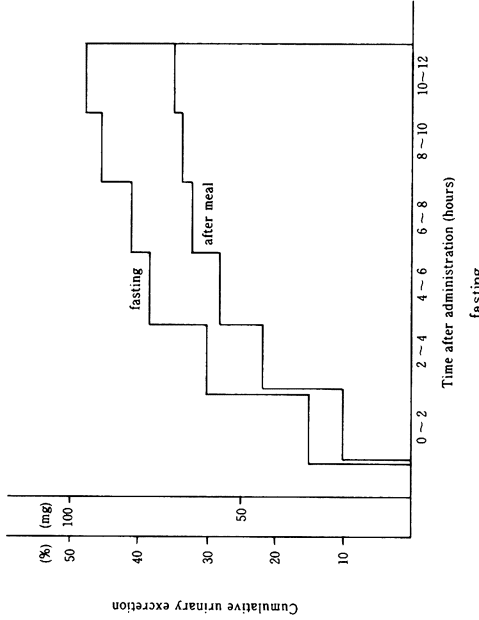
Fig. 2 Serum concentration of BAY o 9867 after oral administration of 200 mg by cross over method (n=3)



Case	fasting			after meal		
	M. Y.	M. O.	T. K.	M. Y.	M. O.	T. K.
1/2	0.41	0.5	0.39	n.d.	0.19	0.06
1	0.62	1.05	1.2	0.16	1.0	0.44
1.5	1.1	0.92	1.7	0.8	1.1	1.1
2	0.92	0.5	1.2	0.88	0.91	1.01
3	0.56	0.32	0.8	0.68	0.49	0.55
4	0.38	0.66	0.48	0.56	0.44	0.48
8	0.13	0.21	0.21	0.3	0.14	0.27
12	0.06	n.d.	0.06	0.14	0.04	0.12
Mean						

n. d. : <0.02 #g/ml

Fig. 3 Cumulative urinary excretion after oral administration of 200 mg by cross over method (n=3)



Case, Age	fasting									
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	Total (%)			
M. Y. 26	18.5	28.4	18.5	7.6	8.4	5.9	87.3 (43.7)			
M. O. 27	43.0	24.1	11.3	5.1	2.1	2.7	88.2 (44.1)			
T. K. 34	32.5	33.1	19.2	9.2	10.5	5.4	110.0 (55.0)			
Mean	31.3	28.5	16.3	7.3	7.0	4.7	95.2 (47.6)			

Case, Age	after meal									
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	Total (%)			
M. Y. 26	21.1	27.2	18.2	8.2	4.2	2.5	81.4 (40.7)			
M. O. 27	14.5	19.8	8.3	6.2	1.9	1.4	52.1 (26.0)			
T. K. 34	25.2	21.2	9.5	9.2	6.9	2.9	74.9 (37.5)			
Mean	20.3	22.9	12.0	7.8	4.3	2.3	69.5 (34.7)			

Fig. 4 Biliary concentration of BAY o 9867 after oral administration of 200 mg to patients with T-tube drainage

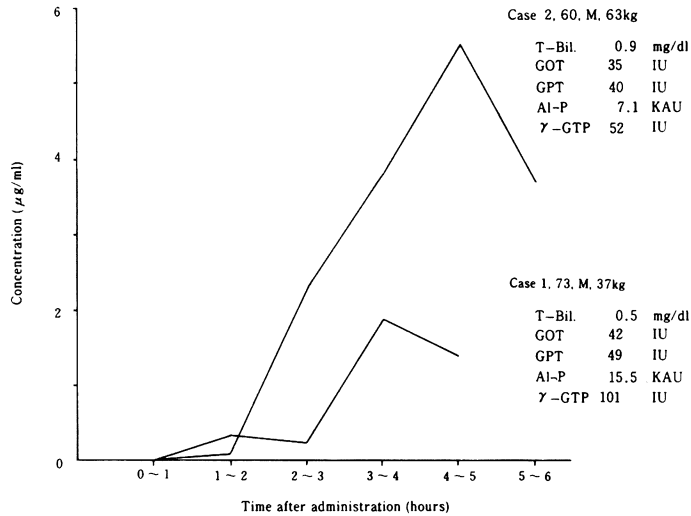
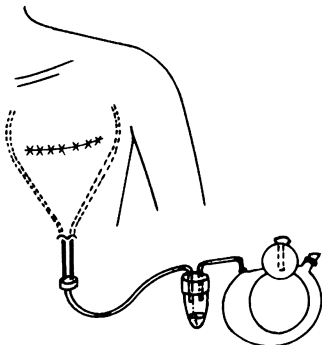


Table 2 Biliary excretion of BAY o 9867 after oral administration of 200 mg

Case	Items	Hours after administration						Biliary recovery
		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	
1 73, M	Concentration (µg/ml)	n. d.	0.34	0.26	1.9	1.4		0.069%
	Volume (ml)	30	21	20	40	35		
2 60, M	Concentration (µg/ml)	n. d.	0.09	2.3	3.8	5.5	3.7	0.16%
	Volume (ml)	15	17	25	17	22	20	

n.d. : < 0.02 µg/ml

Fig. 5 Method of exudate collection from postmastectomized wound



けは瘻9例，膿瘍13例，乳腺炎6例，感染粉瘤14例，蜂巣炎・瘰癧7例，創感染12例，腹腔内遺残膿瘍，滑液のう炎，膿皮症の各1例である。

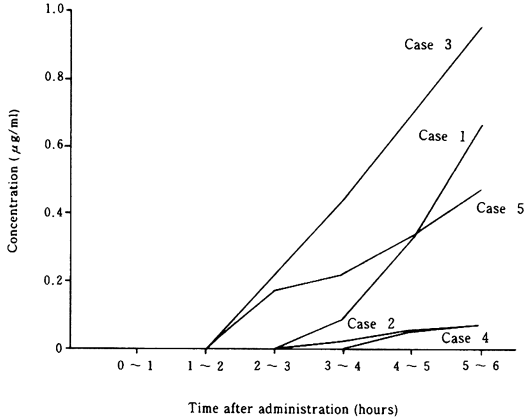
本剤1日投与量を600 mgとし，3分割して食後に内服させた。投与期間は3日から15日間，総投与量は1.4 gから9.0 gとなる。何らかの外科的処置が38例に行われた。

1. 臨床効果

臨床効果の判定は副作用のため投与が中止された創感染の1例を除いた63例について行った。効果判定はわれわれが従来から用いている効果判定基準に従った。すなわち，著効は3日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合，有効は5日以内に2/3以上の炎症症状が消失

した場合、やや有効は7日以内に何らかの炎症症状の改善がみとめられた場合を、無効は全く炎症症状の改善がみとめられないか、増悪した場合とした (Table 4)。

Fig. 6 Exudate concentration of BAY o 9867 after oral administration of 200 mg to postmastectomized patients



細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって、消失、減少、不変、菌交代、不明の5項目にわけ、消失率(%)は不明を除いた消失菌株数/検出菌株数×100で表わした。

本剤の有用性は臨床効果や副作用を加味して非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満、不明の6項目に分類し判定した。

63例についての効果判定を行った結果、著効13例、有効36例、やや有効12例、無効2例となり、有効率は63例中49例77.8%となった (Table 5)。

疾患別に臨床効果を見ると、癰9例中著効3、有効5、やや有効1、有効率8/9 (88.9%)、膿瘍13例中著効4、有効7、やや有効2、有効率11/13 (84.6%)、乳腺炎6例中有効3、やや有効3、有効率3/6 (50%)、感染粉瘤14例中著効2、有効9、やや有効3、有効率11/14 (78.6%)、蜂巣炎・瘰癧7例中有効6、やや有効1、有効率6/7 (85.7%)、創感染11例中著効3、有効5、やや有効2、無効1、有効率8/11 (72.7%)、腹腔内遺残膿瘍1例は無効、左外踝部滑液のう炎1例は著効、両手背手掌部膿皮症1例は有効であった (Table 6)。

Table 3 Exudate concentration of BAY o 9867 after oral administration of 200 mg to postmastectomized patients $\mu\text{g/ml}$

No.	Case	Age	B. W. (kg)	Hours after administration					
				0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
1	S.S.	51	75	n.d.	n.d.	n.d.	0.09	0.32	0.66
2*	K.M.	35	58	n.d.	n.d.	n.d.	0.02	0.06	
3	K.K.	68	43	n.d.	n.d.	0.43		0.95	
4*	S.F.	45	57	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0.06	0.07
5	E.Y.	44	56	n.d.	n.d.	0.17	0.22	0.33	0.47

* : Amount of exudate per day < 30ml

n.d. < 0.02 $\mu\text{g/ml}$

Table 4 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	: More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 3 days after onset of the treatment.
Good	: More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Fair	: Any one of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Poor	: None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 days.

Table 5 - 1 Clinical results of BAY o 9867
Furuncle

No.	Case	Age Sex	Location of lesion	Isolated organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$)	BAY o 9867 200mg X 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (\bar{x})					
1	R.Y.	51 F	Face	<i>S. aureus</i> (0.39)	7	4.2	Incision & drainage	Fair	Eradicated	Slightly useful	None
2	C.F.	32 F	Anterior auricula	NF-GNR	3	1.4	Incision & drainage	Good	Unknown	Useful	None
3	Y.Y.	37 F	L. axilla	<i>S. aureus</i>	7	4.2		Excellent	Eradicated	Very useful	None
4	G.T.	17 M	R. popliteal	<i>S. aureus</i> (0.05)	7	4.2	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	Very useful	None
5	T.M.	26 F	R. hip	<i>S. aureus</i>	8	4.8	Incision & drainage	Good	Eradicated	Very useful	None
6	T.A.	53 M	L. hip	No growth	11	6.6	Incision & drainage	Good	Unknown	Useful	None
7	S.T.	31 M	R. scrotum	<i>S. aureus</i>	4	2.4		Excellent	Eradicated	Very useful	None
8	K.N.	30 M	R. thigh	<i>S. aureus</i>	8	4.8	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
9	Y.N.	32 M	L. thigh	<i>S. aureus</i>	10	6.0	Incision & drainage	Good	Unchanged	Useful	None

Table 5 - 2 Clinical results of BAY o 9867 Abscess

No.	Case	Age Sex	Location of lesion	Isolated organism (MIC, μ g/ml)	BAY o 9867 200mg X 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (g)					
10	N.I.	20 F	R. anterior chest wall	<i>S. aureus</i> (0.39)	8	4.8	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	Very useful	None
11	M.Y.	25 F	Abdominal wall	<i>S. aureus</i> (3.12)	7	4.2	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
12	I.S.	27 F	Sacral region	No growth	7	4.2	Puncture & drainage	Good	Unknown	Useful	None
13	M.Y.	26 M	Periproctal region	Not tested	6	3.6	Puncture & drainage	Excellent	Unknown	Very useful	None
14	T.M.	24 M	Periproctal region	<i>S. epidermidis</i>	7	4.2	Incision & drainage	Good	Unchanged	Useful	None
15	Y.T.	41 M	Periproctal region	<i>E. coli</i>	8	4.8	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
16	T.F.	52 M	Periproctal region	No growth	7	4.2	Incision & drainage	Good	Unknown	Useful	None
17	H.T.	48 F	Periproctal region	<i>E. coli</i> (<0.05)	7	4.2		Good	Eradicated	Useful	None
18	T.T.	38 M	Periproctal region	<i>E. coli</i> (<0.05)	7	4.2	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	Very useful	None
19	Y.Y.	79 M	Periproctal region	Not tested	5	3.0	Incision & drainage	Fair	Unknown	Slightly useful	None
20	S.M.	57 M	Periproctal region	<i>E. coli</i> (0.025)	8	4.6		Fair	Eradicated	Slightly useful	None
21	T.O.	43 M	Periproctal region	No growth	4	2.4		Excellent	Unknown	Very useful	None
22	M.I.	36 M	Periproctal region	<i>E. coli</i> (0.025) <i>S. aureus</i>	10	6.0	Puncture	Good	Eradicated	Slightly useful	None

Table 5 - 3 Clinical results of BAY o 9867
Mastitis and areolitis

No.	Case	Age Sex	Disease	Isolated organism (MIC, µg/ml)	BAY o 9867 200mg X 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (g)					
23	A.O.	31 F	L. mastitis	<i>S. aureus</i> (3.12)	9	5.4	Incision & drainage	Good	Unchanged	Useful	None
24	N.I.	21 F	L. mastitis	<i>S. aureus</i>	14	8.4	Incision & drainage	Fair	Unchanged	Slightly useful	Eosinophilia (1 → 10 %)
25	M.I.	39 F	L. areolitis	<i>S. epidermidis</i> <i>Peptococcus</i>	9	5.4	Incision & drainage	Fair	Eradicated	Useful	None
26	H.K.	30 F	R. areolitis	No growth	10	6.0		Good	Unknown	Useful	None
27	M.Y.	42 F	R. areolitis	<i>S. epidermidis</i>	7	4.2	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
28	F.I.	28 F	R. areolitis	No growth	7	4.2		Fair	Unknown	Useful	None

Table 5 - 4 Clinical results of BAY o 9867
Infected atheroma

No.	Case	Age Sex	Location of lesion	Isolated organism (MIC, µg/ml)	BAY o 9867 200mg X 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (g)					
29	K.R.	43 M	Face	<i>S. epidermidis</i>	6	3.6		Good	Eradicated	Useful	None
30	M.N.	55 M	L. occipital region	<i>S. epidermidis</i> <i>Peptococcus</i>	7	4.2	Incision & drainage	Fair	Eradicated	Slightly useful	None
31	T.Y.	55 M	R. cheek	<i>S. aureus</i>	7	4.2		Excellent	Eradicated	Very useful	None
32	J.Y.	71 F	R. scapular region	<i>S. epidermidis</i> (0.2)	6	3.6		Fair	Eradicated	Slightly useful	None
33	K.B.	58 F	Back (Breast cancer)	<i>S. epidermidis</i>	4	2.4	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	Epigastric pain
34	S.M.	32 M	Back	No growth	3	1.8		Good	Unknown	Useful	None
35	S.N.	71 M	R. back	<i>S. aureus</i>	8	4.8	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
36	T.U.	70 M	Back	No growth	10	6.0	Incision & drainage	Fair	Unknown	Slightly useful	None
37	M.H.	22 F	L. breast	Not tested	7	4.2	Incision & drainage	Good	Unknown	Useful	None
38	R.M.	48 F	L. axilla	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>Eubacterium</i>	7	4.2	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
39	A.K.	30 F	Abdominal wall	No growth	5	3.0	Incision & drainage	Excellent	Unknown	Very useful	None
40	S.S.	35 M	L. hip	<i>S. epidermidis</i>	7	4.2		Good	Eradicated	Very useful	None
41	K.N.	51 M	R. thigh	<i>Peptococcus</i>	6	3.6	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
42	E.A.	42 M	L. sole	<i>S. aureus</i>	7	4.2		Good	Unchanged	Useful	None

Table 5 - 5 Clinical results of BAY o 9867
Cellulitis and felon

No.	Case	Age Sex	Location of lesion	Isolated organism (MIC, μ g/ml)	BAY o 9867 200mg \times 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (g)					
43	M.T.	45 M	Back of 1. hand and 4th finger (Cellulitis)	<i>S. aureus</i>	10	6.0	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
44	K.H.	34 M	Abdomen (Cellulitis)	<i>S. aureus</i> (3.12)	7	4.2	Incision & drainage	Good	Eradicated	Useful	None
45	F.N.	55 F	R. instep (Cellulitis)	No growth	10	6.0		Good	Unknown	Useful	None
46	N.S.	58 M	L. instep (Cellulitis)	<i>S. aureus</i>	11	6.6	Incision & drainage	Fair	Eradicated	Slightly useful	GOT \uparrow (25-48) GPT \uparrow (12-42)
47	T.I.	32 M	L. indexfinger (Felon)	Not tested	8	4.8	Incision & drainage	Good	Unknown	Useful	None
48	H.O.	59 F	L. indexfinger (Felon)	<i>S. pyogenes</i>	6	3.6		Good	Eradicated	Useful	None
49	A.I.	50 M	L. 5th toe (Felon)	No growth	7	4.2	Incision & drainage	Good	Unknown	Useful	None

Table 5 - 6 Clinical results of BAY o 9867
Wound infection

No.	Case	Age Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organism (MIC, µg/ml)	BAY o 9867 200mg X 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (g)					
50	T.K.	42 F	L. breast (Intraductal papilloma)	<i>K. pneumoniae</i>	3	1.8		Excellent	Eradicated	Very useful	None
51	T.T.	59 M	Back (Burn)	No growth	8	4.8		Good	Unknown	Useful	None
52	M.H.	61 F	Abdominal wall (skin graft)	<i>S. aureus</i>	11	6.6	Incision & drainage	Good	Unchanged	Useful	None
53	T.I.	67 F	Abdominal wall (Rectal cancer)	No growth	2	1.2	Incision & drainage	Not judged	Not judged	Unknown	Diarrhoea
54	T.S.	77 F	Abdominal wall (Sigmoid colon cancer)	No growth	7	4.2		Good	Unknown	Useful	None
55	H.F.	78 M	Abdominal wall (Cholecystectomy)	<i>Klebsiella</i>	8	4.8		Excellent	Eradicated	Useful	None
56	K.T.	59 F	Abdominal wall (Gallbladder cancer)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	8	4.8	Incision & drainage	Excellent	Eradicated	Very useful	None
57	M.U.	50 F	R. indexfinger (Crushing wound)	No growth	7	4.2		Fair	Unknown	Slightly useful	None
58	U.S.	76 M	L. thigh (Fracture of femoral bone)	<i>S. epidermidis</i>	11	6.6		Fair	Unknown	Slightly useful	None
59	T.K.	42 F	L. leg (Crushing wound)	<i>S. aureus</i> (0.39)	7	4.2		Good	Eradicated	Very useful	None
60	M.H.	70 F	Back of r. foot (Burn)	<i>S. aureus</i>	15	9.0	Excision of blister	Poor	Eradicated	Slightly useful	None
61	M.F.	42 M	L. 1st toe (Crushing wound)	<i>S. aureus</i> (3.12)	7	4.2		Good	Eradicated	Useful	None

Table 5-7 Clinical results of BAY o 9867
Other infectious diseases

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism (MIC, $\mu\text{g/ml}$)	BAY o 9867 200mg X 3/day		Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriolo- gical response	Utility	Side effect
					Duration (days)	Total (g)					
62	A.K.	75 F	Intraabdominal rest abscess (Rectal cancer)	<i>Bacteroides</i>	7	4.2		Poor	Unchanged	Useless	None
63	J.T.	36 M	Pyoderma of both hands	<i>S. pyogenes</i>	7	4.2		Good	Eradicated	Useful	None
64	H.H.	63 F	Bursitis of 1. foot	No growth	4	2.4		Excellent	Unknown	Useful	None

2. 分離菌別臨床効果

本剤が投与された63例中菌が分離されたものは44例で、このうち単独菌が分離されたもの39例、複数菌が分離されたもの5例であった。単独菌感染は *S. aureus* が21例、*S. epidermidis* 7例、*S. pyogenes* 2例、*Peptococcus* 1例、*E. coli* 4例、*Klebsiella* 2例、*Bacteroides* 1例、NF-GNR 1例であった。複数菌感染は、*S. epidermidis* + *Peptococcus* 2例、*S. aureus* + *E. coli* 1例、*E. coli* + *P. aeruginosa* 1例、*S. epidermidis* + *E. faecalis* + *Eubacterium* 1例であった。分離菌別有効率は *S. aureus* 81.0%、*S. epidermidis* 71.4%、*S. pyogenes*、*Peptococcus* は全て有効、*E. coli* 75.0%、*Klebsiella* 100%、*Bacteroides* 0%、複数菌感染では *S. epidermidis* + *Peptococcus* の2例が無効だったが、他は全て有効であった (Table 7)。

3. 分離菌別細菌学的効果

S. aureus 22株中消失17、不変5、消失率77.3%、*S. epidermidis* 10株中消失8、不変1、不明1、消失率88.9%、*S. pyogenes* 2株、*E. faecalis* 1株、*Peptococcus* 3株、*Eubacterium* 1株、*E. coli* 6株、*Klebsiella* 2株、*P. aeruginosa* 1株は全て消失した。*Bacteroides* 1株のみ不変であった。したがって、消失率は85.4%となる (Table 8)。

Ⅲ. 副作用

本剤が投与された64例のうち、本剤による副作用として、心窩部痛1例、下痢1例がみとめられた。心窩部痛は本剤内服直後よりみとめられたが、特別な治療することもなく本剤治療を続行することが出来た。下痢は内服2日目に出現し、投薬が中止された。しかし、治療することなく下痢はおさまった。

Ⅳ. 臨床検査値異常

好酸球増多を示したものが1例みとめられた。この症例では好酸球10% (550/mm³) まで増加した。しかし、その後は追跡されていないので本剤との関係は不明といわざるをえない。GOT、GPT値が軽度上昇したものが1例みとめられた。すなわちGOT値25→48 U、GPT値12→42 Uとなった。この例もその後の検査が行われておらず投与終了後の経過は不明である (Table 9)。

Ⅴ. 考案

ピリドンカルボン酸系抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin) はすでに治験が終了した Norfloxacin (NFLX)、Ofloxacin (OFLX)⁴⁾、Enoxacin (ENX)⁵⁾ と同様グラム陰性菌、嫌気性菌に強い抗菌力を示すが、さらに従来のピリドンカルボン酸系製剤と異なり黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、化膿連鎖球菌、腸球菌等のグラム陽性菌に対しても抗菌力を示す。これは6位にF基が導入されたためといわれている。本剤の黄色ブドウ球菌に対す

Table 6 Clinical effectiveness of BAY o 9867 for skin and soft tissue infections in the field of surgery

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
Furuncle	9	3	5	1		8/9 (88.9)
Abscess	13	4	7	2		11/13 (84.6)
Mastitis, Areolitis	6		3	3		3/6 (50.0)
Infected atheroma	14	2	9	3		11/14 (78.6)
Cellulitis, Felon	7		6	1		6/7 (85.7)
Wound infection	11	3	5	2	1	8/11 (72.7)
Intraabdominal rest abscess	1				1	0/1 (0)
Bursitis	1	1				1/1 (100)
Pyoderma	1		1			1/1 (100)
Total	63	13	36	12	2	49/63 (77.8)

Table 7 Clinical effectiveness of BAY o 9867 classified by isolated organism

Isolated organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effectiveness rate (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	21	5	12	3	1	17/21 (81.0)
	<i>S. epidermidis</i>	7		5	2		5/7 (71.4)
	<i>S. pyogenes</i>	2		2			2/2 (100)
	<i>Peptococcus</i>	1		1			1/1 (100)
	<i>E. coli</i>	4	1	2	1		3/4 (75.0)
	<i>Klebsiella</i>	2	2				2/2 (100)
	<i>Bacteroides</i>	1				1	0/1 (0)
	NF-GNR	1		1			1/1 (100)
Mixed infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1		1			1/1 (100)
	<i>S. epidermidis</i> + <i>Peptococcus</i>	2			2		0/2 (0)
	<i>S. epidermidis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>Eubacterium</i>	1		1			1/1 (100)
	<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/1 (100)
Total		44	9	25	8	2	34/44 (77.3)

Table 8 Bacteriological response of BAY o 9867 classified by isolated organism

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	22	17	5		17 / 22 (77.3)
<i>S. epidermidis</i>	10	8	1	1	8 / 9 (88.9)
<i>S. pyogenes</i>	2	2			2 / 2 (100)
<i>E. faecalis</i>	1	1			1 / 1 (100)
<i>Peptococcus</i>	3	3			3 / 3 (100)
<i>Eubacterium</i>	1	1			1 / 1 (100)
<i>E. coli</i>	6	6			6 / 6 (100)
<i>Klebsiella</i>	2	2			2 / 2 (100)
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1 / 1 (100)
<i>Bacteroides</i>	1		1		0 / 1 (0)
NF-GNR	1			1	
Total	50	41	7	2	41 / 48 (85.4)

る抗菌力は OFLX とほぼ同等であり、肺炎球菌、連鎖球菌、腸球菌に対する抗菌力は OFLX よりややすぐれていた。

われわれが対象とした皮膚軟部組織感染症ではブドウ球菌や連鎖球菌感染が多いので、本剤による効果は十分期待される。しかし、黄ブ菌の MIC が $3.12 \mu\text{g/ml}$ のものがみとめられ、そのためか消失率がやや不良であった。グラム陰性桿菌、たとえば大腸菌、肺炎桿菌、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他の薬剤よりもすぐれており、しかもこれらは、本剤 200 mg 投与でえられる濃度で大部分が阻止される。しかし、*X. maltophilia*, *P. cepacia*, *Acinetobacter*, *B. fragilis* に対する抗菌力は弱く、本剤 200 mg 経口投与では十分とはいえない。事実、われわれの成績では、*Bacteroides* のみ除去されなかった。すなわち、経口剤は個人によって吸収率に差がある上、高い血中濃度がえにくいので、*B. fragilis* のような低感受性菌感染症には十分な効果が期待しえない。

胆汁中移行は良好で、血中濃度のピーク値をこえている。したがって、胆道感染症には効果が期待される。尿中排泄は 12 時間までに 40~50% が排泄されるにすぎないが、抗菌力がすぐれているので尿路感染への効果は十分期待される。創部浸出液濃度はセフェム系やペニシリン系経口剤と同じ傾向がみられた。しかも、われわれが測定しているのは感染巣液でないことを考えると、移行は良好といえる。

皮膚軟部組織感染症に対する本剤の成績は乳腺炎 50%

以外は全て 70% 以上のすぐれた効果がえられた。今回対象となった乳腺炎には乳輪下膿瘍や乳輪炎など薬剤移行の不良な疾患が含まれているため、成績が不良となったものと考えている。また無効であった腹腔内遺残膿瘍は、直腸癌術後に *Bacteroides* が分離されたもので、本剤の抗菌力がおぼなかつたのではないかと考えている。

副作用として心窩部痛と下痢がみられたが、いずれも軽度であった。本剤の幅広いスペクトラムと強い抗菌力からみると、もっと腸内細菌叢の乱れに伴う障害が出現してもよいと考えられるが、予想外に少ないのは本剤の吸収がよいためであろう。臨床検査値異常も少なく、本剤は安全性の高い薬剤といえる。したがって、皮膚軟部組織感染症を含む軽症の外科的感染症の治療にはすぐれた経口抗菌剤となりうる。

文 献

- 1) FASS, R. J.: *In vitro* activity of Ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 (4): 568~574, 1983
- 2) MUYTJENS, 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 (2): 302~304, 1983
- 3) 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
- 4) 上田隆美, 他 10 名: 外科領域における DL-8280 の臨床使用成績. *Chemotherapy*, 32 (S-1): 885

~895, 1984

の臨床使用成績。Chemotherapy, 32 (S-3):

5) 酒井克治, 他9名: 外科領域における AT-2266

973~984, 1984

Table 9 Laboratory finding

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Eo (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT		GPT		Al-P		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	403	412	13.1	13.2	39.0	39.5	10,300	8,700			24.5	22.9								
3	417	416	13.6	13.6	39.1	38.8	5,300	4,900	1	4	21	20	15	12	10	10	3.3	3.4	9.6	
5	453	492	13.8	14.5	37.6	41.8	7,100	4,600	3	2	13	16	12	22	10	15	5.2	4.5	18.3	13.7
6	485	482	15.6	15.5	46	46	5,200	4,800	1	1	11.7	13.0	18	22	9	8	6.9	6.6	18	14
7	476		14.3		41		4,900		3				25		20		4.5		14.3	
10	446		8.4		30		5,400				42		17		17		7.8			
11	384	380	11.0	10.9	31.0	32.4	6,200	5,800	0		20		18		16		6.4			
14	468	472	14.9	15.1	44.1	44.0	9,000	5,200	1	1	22	28	17	17	10	15	3.6	3.4	18.0	17.7
16	350	332	12.5	11.5	33.1	32.6	10,000	7,100												
20	461	444	14.0	15.0	44.0	42.2	6,100	5,600	1	1	37.1	28.9	25	23	40	26	14.1	9.6	22.2	17.9
22	422	475*	14.4	14.9*	40.9	45.5*	8,900	4,700*	1	1*	32	41*	20	20*	17	20*	7.3	6.3*	9.7	12.4*
24	416	481*	8.3	9.8*	28.6	33.3*	13,100	5,500*	1	10*	18	28*	17	30*	7	7*	8.1	5.4*	10.9	10.8*
27	456		14.0		44		6,900		0		21.5									
28	481		13.9		43.6		6,500		3		20.8		21		28		5		19	
32	378		9.4		28.9		4,300		1		23.7		24		10		61.8		15.2	
33		328		11.0		33.1		3,500		0		18.0		38		31		16.4		21
35	441	438	12.0	11.8	40.5	41.1	9,900	7,200												
40	505	476	14.9	14.3	46.4	43.1	5,300	4,600	2	1	16	18	20	20	20	17	4.3	4.2	14.4	16.3
43	472	416*	14.7	13.3*	42.7	36.9*	8,200	4,200*	4	1*	21	24*	10	10*	10	7*	3.0	3.0*	20	19.9*
45	471	429*	15.3	15.2*	45.5	41.0*	10,600	7,900*	6	1*	26	29*	27	17*	10	15*	4.9	4.6*	10.7	7.0*
46	384	394*	12.8	13.4*	38	39.2*	7,700	6,800*	3	1*	20	26*	25	48*	12	42*	4.9	5.4*	15.0	14.6*
48	423		13.6		40.0		8,400		0		23.9									
51	455	454	14.0	13.4	43.2	42.8	6,700	7,300	1	2	37	24	32	25	30	35	7.0	7.5	11.1	20.0
54	487	450	14.3	12.9	42.7	38.7	4,700	4,900	1.5	2	36	27	17	22	12	15	6.1	5.7	13.6	16.7
55	447	464	13.7	13.8	39.6	40.5	4,600	7,900	2	0	22.5	21.2	34	20	18	7	28.3	17.9	10.6	10.4
56	354	355	11.3	11.3	32.6	32.6	7,700	5,200	1	2	28.5		112	49	79	28	39.5	26.1	12.6	19.0
58	388	355	11.1	10.1	37.3	33.9	11,300	6,800					16	13	10	6	8.8	10.0	7.8	7.6
59	460	430	13.5	12.4	40.9	37.3	6,700	6,100	2	2	15	22	17	35	10	45	5.2		17.1	19.0
60	421	496*	13.3	14.6*	38.7	44.3*	9,700	7,100*	2	1*	17	25*	20	25*	12	12*	4.9	4.5*	16.1	13.2*
61		445		13.9		44.8		6,100						17		9		6.8		12
62	362	339	12.8	12.1	36.8	34.6	10,000	6,000	0	0	29.3	29.1	23	48	14	28	8.9	9.1	17.5	11.4
63	440	461	12.8	13.2	39	41	10,600	3,500			12.5	11								

* : During administration

A CLINICAL TRIAL OF BAY o 9867 IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

The Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

TAKASHI MITSUYOSHI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

SANA E HIRATA

Department of Surgery, Osaka City Shirokita Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Miki Jiyūgaoka Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Keio Hospital

BAY o 9867 (Ciprofloxacin), a new pyridonecarboxylic acid derivative, was investigated on its serum level, urinary excretion, bile and exudate concentration, clinical effectiveness and side effects. Serum level and urinary excretion were investigated in 3 adult volunteers before and after meal by cross over method.

1. Following oral administration of 200mg of BAY o 9867 before meal, the serum level showed its peak of mean 1.24 $\mu\text{g/ml}$ after 1.5 hours, and after meal its peak of mean 1.0 $\mu\text{g/ml}$ after same hours. Urinary excretion rate until 12 hours was 47.6% before meal and 34.7% after meal.

2. Following oral administration of 200mg of this drug in 2 patients with biliary tract drainage, the bile concentration in one patient, reached its peak of 5.5 $\mu\text{g/ml}$ at 4~5 hours and in another patient 1.9 $\mu\text{g/ml}$ at 3~4 hours after administration.

3. Following oral administration of same dosage in 5 patients after radical mastectomy, the exudate concentration was showed after 3 hours, and reached mean 0.5 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours.

4. BAY o 9867 600mg/day was given to 63 patients with infections in the field of surgery. The results obtained were as follows; "excellent" in 13 cases, "good" in 36, "fair" in 12 and "poor" in 2, and effectiveness rate 77.8%.

5. Side effects related BAY o 9867 were observed in 2 cases, such as one case noted epigastralgia and the other diarrhea, but they were mild. As abnormal laboratory data, 1 case with eosinophilia and 1 case with increase of GOT, GPT value were noted.