

## BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討

山本 博・北野亀三郎・志村秀彦

福岡大学第1外科

バイエル社で新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin) 投与後の胆汁中、血中濃度を経時的に測定した。また外科的感染症4例に本剤を投与し臨床効果を検討した。

1. 本剤200 mg 経口投与後の胆汁中濃度は胆石症術後の2例では最高濃度は4時間後7.62  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後5.19  $\mu\text{g/ml}$ であったが、閉塞性黄疸解除の2例では4時間後2.89  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後3.20  $\mu\text{g/ml}$ であり胆石症例の方が高値であった。最高濃度到達後の減少は胆石症例では比較的速やかであったが閉塞性黄疸例ではゆるやかな傾向がうかがわれた。各症例とも血中より胆汁中の方が高濃度を示し、その比は数倍から20倍であった。

2. 外科的感染症4例に使用したが軟部組織感染3例からは *S. aureus* 2株、coagulase (-) *Staphylococcus* 2株を検出したが何れも除菌され有効、術後尿路感染症の1例では尿中の *C. freundii*, *P.morganii* 何れも除菌され、混濁も清浄化され著効であった。

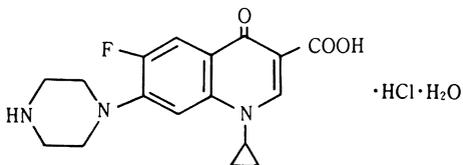
BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発されたピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である。本剤は殺菌的に作用しグラム陽性及び陰性菌に対し幅広い抗菌作用を持ち、さらに嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示している。本剤と近縁の合成抗菌剤には Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipedimic acid (PPA) などがあり近年さらに強い抗菌力を持つ Norfloxacin (NFLX) や Ofloxacin (OFLX) などが相次いで開発されて来たが本剤はより強い抗菌作用を持つとされている<sup>1,2)</sup>。

本剤は経口投与によって腸管から吸収されるが急性毒性、慢性毒性試験や一般薬理試験などでその安全性が確かめられるとともに、*in vivo* においても強い抗菌作用が認められて臨床にもその有用性が期待されている。

本剤の化学構造式を Fig. 1 に示した。

われわれはこの BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の供与をうけ本剤投与後の血中及び胆汁中濃度を測定するとともに外科的感染症4例に使用したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



## I. 本薬剤の血中及び胆汁中濃度

## 1. 対象および方法

胆道ドレナージを造設して2週間以上経過した4症例に本剤を経口的に投与し経時的に胆汁中及び血中の本剤濃度を測定した。すなわち総胆管結石症で手術時総胆管ドレナージを施行した術後55日目および20日目の2例と膵頭癌による閉塞性黄疸例に胆嚢外瘻を造設し閉塞を解除して21日目、および総胆管癌例で経皮経肝胆道ドレナージ施行後31日目の患者に本剤200 mgを投与した。本剤投与前に各ドレンから胆汁を採取し経口投与後1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間目に胆汁を採取した。また投与後1時間、2時間、4時間目に採血を行った。採取した胆汁は直ちに凍結保存し、血液は分離遠沈し血清を凍結保存して本剤濃度の測定に供した。測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とし、薄層寒天平板培地を用いる Bioassay 法によった。標準液はリン酸緩衝食塩水 (pH7.2) に溶解して調整した。この測定は三菱油化メディカルにおいて施行された。

## 2. 成績

各症例の胆汁中および血中濃度の測定値を Table 1 に示し、折れ線グラフでその経時的推移を Fig. 2 に示した。症例1では胆汁中濃度の最高値は投与後4時間後にあり7.62  $\mu\text{g/ml}$ を示した。血清最高濃度はやはり4時間後にあるが、0.34  $\mu\text{g/ml}$ であった。症例2では胆汁中濃度のピークは2時間後にあり5.19  $\mu\text{g/ml}$ であり血清中ではやはり2時間後にピークがみられるが濃度は0.26  $\mu\text{g/ml}$ であった。症例3では胆汁では4時間後に

Table 1 Bile and serum levels of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) after oral administration (200mg) ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

Case	Patient	hrs							
			0	1	2	3	4	5	6
1	Y.U. 68 F (50kg)	Bile	—	0.15	1.54	3.72	7.62	6.07	4.10
		Serum		—	0.11		0.34		
2	Y.T. 39 M (54kg)	Bile	—	0.23	5.19	4.53	3.31	1.70	1.36
		Serum		0.22	0.26		0.12		
3	S.K. 75 F (42kg)	Bile	—	—	—	1.35	2.89	2.73	2.43
		Serum		0.03	0.28		0.45		
4	C.I. 73 M (45kg)	Bile	—	1.43	1.58	3.20	1.53	2.89	2.51
		Serum		0.20	0.25		0.58		

Fig. 2 Bile levels of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) after oral administration (200mg)

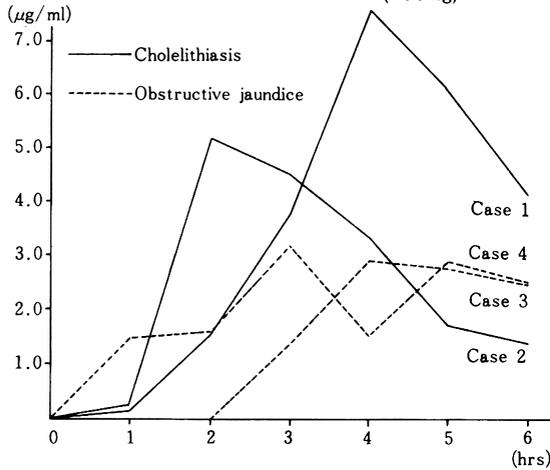
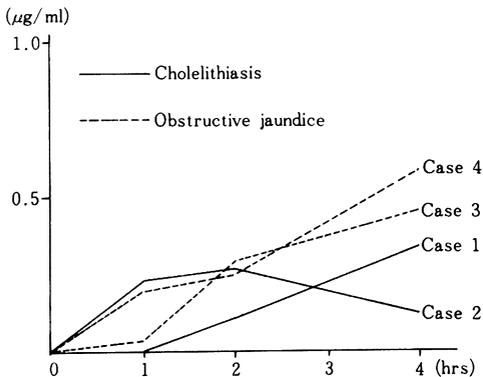


Fig. 3 Serum levels of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) after oral administration (200mg)



2.89  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示したのが最高でこの時の血清中濃度は0.45  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。症例4では3時間後3.20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で最高値を示し血清中では4時間後の0.58  $\mu\text{g}/\text{ml}$ が最高であった。

症例1, 2は胆石症術後であり, 症例3, 4は閉塞性黄疸に対し胆道ドレナージを施行した症例である。

この吸収排泄試験施行時の生化学的検査値をTable 2に示した。

## II. 臨床的検討

外科的感染症4例に本剤を投与して臨床効果を検討した。

### 1. 対象

昭和59年2月から5月の間に福岡大学第1外科に入院中の患者1, および外来通院の患者3の計4例である。症例は22歳から74歳の成人で男性1, 女性3であった。本剤1日300 mg又は600 mgを分3で投与日数は5日から11日, 総投与量は1.5 gから6.6 gであった。

### 2. 効果判定基準

総合的臨床効果判定基準は次の通りとした。

著効: 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化, および起炎菌の陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合

有効: 上記3項目のうち2項目に改善あるいは正常化, 陰性化がみられた場合

やや有効: 上記3項目のうち1項目に改善, 正常化, 陰性化がみられた場合

無効: 3項目のいずれにも改善がみられずまたは増悪した場合

### 3. 臨床成績 (Table 3)

症例1. S. Y. 74歳 F 感染性粉瘤

Table 2 Laboratory data

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Total protein (6.0~8.0 g/dl)	6.7	6.0	7.5	6.1
Total bilirubin (1.0 mg/dl以下)	0.5	1.3	3.3	5.9
S-GOT (40 K.U.以下)	32	38	29	29
S-GPT (35 K.U.以下)	55	59	30	14
Al-P (2.7~10.0 K.A-U.)	8.9	10.4	18.0	5.6
γ-GTP (0~60 mU/ml)	70	72	127	51
BUN (8~20 mg/dl)	14	16	11	17
Creatinine (0.4~1.4 mg/dl)	0.9	0.7	0.9	1.1

Table 3 Clinical cases treated with BAY o 9867

Case	Infectious disease	Dosage (/ day)	Duration (days)	Isolated organism	Clinical course	Effect	Side effect
1 S. Y. 74 F	Infected atheroma	300mg	5	<i>S. aureus</i> Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (-)	Redness ) → disappeared Swelling ) Induration ) → decreased Pain ) → disappeared Exudate )	Good	(-)
2 M. M. 22 F	Phlegmon (lt. leg)	300mg	10	<i>S. aureus</i> (-)	Redness ) → disappeared Swelling ) Induration ) Exudate )	Good	(-)
3 S. O. 30 F	Felon	300mg	5	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> (-)	Redness ) → disappeared Swelling ) Induration ) Pain )	Good	(-)
4 K. S. 49 M	Post. op. U. T. I.	600mg	11	<i>C. freundii</i> <i>P. morgani</i> (-)	Pyuria ) → cleared Bacteriuria )	Excellent	(-)

58年夏頃、右耳下部の小腫瘤に気付いたが放置。12月頃から増大傾向があり、59年1月下旬には発赤、疼痛を来たした。2月6日当科外来を受診、本剤1日300mgを分3で5日間投与した。初診時膿性分泌物から *S. aureus* 及び coagulase (-) *Staphylococcus* を検出したが本剤の投与により5日目、硬結はなお認めるも菌は消失、分泌物も消失した。有効。

#### 症例2. M. M. 22歳 F 左下腿蜂窩織炎

58年12月から時々左下腿に癰を形成する様になった。59年1月腫脹、発赤、疼痛高度となり蜂窩織炎と診断され ABPC の経口投与で一時軽快したが2月中旬になって再び同様の蜂窩織炎を来たした。2月13日より本剤を1日300mg分3で投与した。初診時の分泌物から *S. aureus* を検出していたが本剤の投与で菌は消失し7日目や発赤を残すが硬結はみられなくなった。有効。

#### 症例3. S. O. 30歳 F 右拇指瘻疽

59年2月17日右拇指先端部に発赤、疼痛を来たした。切開排膿し本剤300mgを分3にて5日間投与した。coagulase (-) *Staphylococcus* を分離したが本剤投与により5日目には排膿陰性となり硬結を軽度みとめるのみとなった。有効。

#### 症例4. K. S. 49歳 M 術後尿路感染症

直腸癌のため昭和56年8月腹会陰式直腸切断術を施行したが再発をみ、昭和59年3月22日骨盤内腫瘍摘出術を施行した。手術時癌浸潤のため膀胱部分切除、尿管一部切除を併施したが術後排尿障害があり尿道カテーテルを留置した。尿に混濁を来たし *C. freundii* 及び *P. morgani* を尿から検出し5月4日から本剤1日600mgを分3で11日間投与した。投与4日目混濁は著明に改善され細菌は陰性となったが、6日目 *Alcaligenes* を検出した。11

日間計6.6gの投与で尿細菌は再び陰性化し、バルンカテーテル抜去可能となった。尿沈渣では本剤投与前白血球を多数みとめていたが4日目は1視野に2~3個、終了時には陰性化した。著効。

#### 4. 副作用

本剤投与時臨床症状を呈する如き副作用は全くみとめなかった。

臨床検査値の推移については臨床例4例のうち3例が外来通院患者で十分な検査が出来なかったが入院中の1例についての変動をTable 4に示した。本剤によると思われる異常値の出現はみとめなかった。

### Ⅲ. 考 察

近年合成抗菌剤の発達はいちじるしくNalidixic acid (NA) から発展したピリドンカルボン酸系薬剤が次々と開発されている。この系統の新しい薬剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広くかつ強い抗菌力をもつとされており中でもバイエル社で開発されたBAY o 9867 (Ciprofloxacin) は嫌気性菌にも抗菌活性を持ち *in vitro* で近縁の薬剤に比してより強力な抗菌力を示している<sup>1,2)</sup>。この薬剤は尿中に24時間以内に40~50%が排泄される<sup>2)</sup>が胆道系への排泄がどの程度みられるかは興味をひくところである。

われわれは胆道系にドレナージを施行した4例について本剤投与後の胆汁中濃度を経時的に測定しあわせて血中濃度も測定した。症例1, 2は胆石症術後総胆管ドレナージを施行したもので他の症例3, 4は悪性腫瘍による閉塞性黄疸に対し症例3では胆嚢外瘻造設術を、また症例4では経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) を施行して閉塞を解除しそれぞれ21日後, 31日後に吸収排泄試験を行った。

胆石症術後の2症例では胆汁中の本剤の最高濃度は症

例1においては4時間後7.62  $\mu\text{g/ml}$ 、症例2では2時間後5.19  $\mu\text{g/ml}$ に達した。一方、閉塞性黄疸解除の症例では、症例3においては4時間後2.89  $\mu\text{g/ml}$ 、症例4では3時間後3.20  $\mu\text{g/ml}$ を示したのが最高であった。この2群を比べると胆石症術後症例群の方が高い胆汁中濃度を示したがその後比較的急速に減少するのに対し閉塞性黄疸症例ではゆるやかに減少する傾向がうかがわれた (Table 1, Fig. 2)。

血中濃度は4時間まで測定した。症例2においては2時間目にピークがあり0.26  $\mu\text{g/ml}$ を示し4時間目には0.12  $\mu\text{g/ml}$ まで低下したが、症例1, 3および4では4時間目まで上昇して最高値は0.34  $\mu\text{g/ml}$ , 0.45  $\mu\text{g/ml}$ , 0.58  $\mu\text{g/ml}$ であった。

何れの症例も血中より胆汁中に高濃度に検出され、その比は数倍から20倍にも達した点が注目される。胆道感染の起炎菌としてしばしば指摘される *E. coli*, *K. pneumoniae* を始めとする腸内細菌群のMICを十分越える濃度が得られたことはこの薬剤の胆道感染症に対する効果に期待を抱かせると考える。

臨床症例については外科的感染症4例について検討した。すなわち、感染性粉瘤、蜂窩織炎、瘰癧および術後尿路感染症各1例に使用した。軟部組織の炎症3例から検出されたのは *S. aureus* 2株, coagulase (-) *Staphylococcus* 2株であり何れも本剤300mg分3の投与で5日目には菌の消失をみるか創の治癒, 分泌物をみとめない状態となった。本剤のグラム陽性菌に対する強い抗菌力をうかがわせた。

術後尿路感染症の症例は直腸癌再発の症例であった。昭和56年8月直腸切断術を施行したが再発をみとめたため昭和59年3月骨盤内腫瘍摘出術を行なった。再手術時癌浸潤のため膀胱部分切除, 尿管一部切除を併施し排尿

Table 4 Laboratory findings of before and after treatment

(Case 4)

	Before treatment	During treatment	After treatment
Total protein (g/dl)	6.2	6.0	6.5
Total bilirubin (mg/dl)	1.2	0.5	1.2
S-GOT (K.U.)	21	22	28
S-GPT (K.U.)	16	19	22
Al-P (K.A-U.)	5.2	6.0	5.0
$\gamma$ -GTP (mU/ml)	38	33	47
BUN (mg/dl)	14	10	12
Creatinine (mg/dl)	1.3	1.2	1.3

障害もあって尿道カテーテルを留置した。尿混濁があり NA を投与したが、*C. freundii*, *P.morganii* を検出したため本剤に変更し 1 日 600 mg を分 3 で投与した。*C. freundii*, *P.morganii* は除菌されたが *Alcaligenes* が検出された。しかし 11 日目には菌陰性となった。4 日目尿混濁は清浄化し標的菌の消失があり著効と判定した。

われわれの経験した症例は少ないが、上記の経過等から外科的感染症に対して有用な薬剤であろうと考えられた。

## 文 献

- 1) 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 : 302~304, 1983
- 2) 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

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)

HIROSHI YAMAMOTO, KAMESABURO KITANO and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Biliary excretion of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) and its clinical evaluation in surgical infection were investigated.

The results are summarized as follows :

### 1. Biliary excretion

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) was administered orally to four cases in a dose of 200 mg.

In two cases with cholelithiasis, biliary levels attained to the peak at 2 ~ 4 hours after administration. The maximum levels were 7.62 and 5.19  $\mu\text{g/ml}$ .

In two cases of malignant obstruction of biliary tract with prolonged jaundice, maximum levels were 2.89 and 3.20  $\mu\text{g/ml}$ .

### 2. Clinical evaluation

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) was administered to four patients with infected atheroma, phlegmon, felon and postoperative urinary tract infection. Clinical results were excellent in one and good in three.