

耳鼻咽喉科領域感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的検討

荻野 仁・大矢良人・松永 亨

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

新しいピリドンカルボン酸系の抗菌剤である BAY o 9867 の臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 慢性中耳炎15例, 慢性扁桃炎1例, 慢性副鼻腔炎1例に BAY o 9867 を1日300 mg 投与し, 臨床効果は, 著効2例, 有効6例, やや有効3例, 無効6例であり, 有効率は47.1%であった。副作用は, 全例認めなかった。
2. 病巣より分離された菌株に対する BAY o 9867 の MIC は低値を示すものが多かった。
3. BAY o 9867 100 mg 内服1時間後の, 上顎洞粘膜中濃度は, 1.44 $\mu\text{g/g}$ (1例), 鼻茸中濃度は0.18 $\mu\text{g/g}$ (1例) で, それぞれ血液濃度の182%, 300%で高い組織移行を示した。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は, 西ドイツ・バイエル社により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り, 従来からの同系統の薬物と同様にグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を示す一方, グラム陽性菌に対しても既存のペニシリン系やセフェム系の経口抗生剤に匹敵する抗菌力を持つことが知られている¹⁾。このように幅広い抗菌スペクトラムを有する本剤は, 耳鼻咽喉科領域感染症に対する高い有用性が, 期待できる。

そこで今回我々は, 従来からの抗生剤で比較的難治とされている慢性化膿性中耳炎および急性増悪症(以下慢性中耳炎と省略する)を主とした, 耳鼻咽喉科領域感染症に対する BAY o 9867 の臨床的検討を行い, 少数例ではあるが耳鼻組織への本剤の移行についても検討したので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象および方法 (Table 1)

耳鼻科領域感染症17例(31歳~74歳, 男性8名, 女性9名)を対象にした。感染症の内訳は慢性中耳炎15例, 慢性副鼻腔炎1例, 慢性扁桃炎1例であった。

BAY o 9867は1日量300 mgとし, 分3にて内服投与した。投与期間は原則として14日間とし, 投与後7日目, 14日目の臨床症状の推移に従い, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。ちなみに症例数の一番多かった慢性中耳炎の判定基準は, 以下の如くである。

著効: 投与後7日で, 耳漏が消失し, 以後薬剤投与期間中にその状態が継続したもの。

有効: 投与後14日で, 耳漏の消失ないし著しい減少を認めたもの。

やや有効: 耳漏の軽度減少を認めたもの。

無効: 耳漏が不変ないし増加したもの。

細菌検査は, 原則として投与前後に行い, 三菱油化メデイカルサイエンスにて, 病巣からの細菌分離, 同定, および BAY o 9867, Pipemidic acid (PPA) に対する MIC 測定を実施した。MIC 測定は, 日本化学療法学会標準法にもとづき 10^6 cells/ml 接種で行った。

分離菌の消長にもとづき, 細菌学的効果を消失, 一部消失, 菌交代, 不変, 不明と判定した。また慢性中耳炎において耳漏が消失した場合は, 菌消失と判定した。

2. 結果

臨床効果は, 慢性中耳炎15例中著効2例, 有効5例, やや有効3例, 無効5例で有効率46.7%であり, その他慢性扁桃炎の1例は無効, 慢性副鼻腔炎の1例は有効であった。全17例では, 著効2例, 有効6例, やや有効3例, 無効6例となり, 有効率は47.1%であった (Table 1)。細菌学的には, *S. aureus* (2株), *P. mirabilis* (3株), *P. maltophilia* (2株), *P. stutzeri* (2株) など19株が起炎菌と推定され, 10株が投与後に消失した (Table 2)。また, 今回病巣より分離された菌種に対する BAY o 9867 および PPA の MIC を Table 3 に示すが, 全例において BAY o 9867 の MIC は, PPA の MIC より数管以上低い値であった。

副作用は, 全例に認めなかったが, 臨床検査値への影響は精査できず, 判定し得なかった。

II. 組織移行性検討

1. 対象および方法

慢性副鼻腔炎患者3例に BAY o 9867 100 mg を経口投与し, 投与1時間後の血液濃度および上顎洞粘膜, 鼻茸内濃度を測定した。耳鼻組織は局麻下に摘出し, 表面に付着している血液をガーゼでふき取った後, 生食水で洗い, 検体とした。濃度測定開始まで, 検体は凍結保存

Table 1 Clinical results of BAY o 9867

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effect
			Daily dose (mg×time/day)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
1	42 M	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	no growth	—	Excellent	Unknown	(-)
2	44 M	Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. mirabilis</i> <i>A. xylosoxidans</i> (-)	<0.025 3.13	Excellent	Eradicated	(-)
3	31 F	R) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. stuartii</i> (-)	0.05	Good	Eradicated	(-)
4	44 M	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. stuartii</i> <i>P. stuartii</i>	0.05 0.1	Good	Persisted	(-)
5	46 M	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. mirabilis</i> <i>P. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i>	<0.025 3.13 0.05	Good	Replaced	(-)
6	52 F	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. stutzeri</i> (-)	12.5	Good	Eradicated	(-)
7	67 F	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>S. faecalis</i> (-)	0.78	Good	Eradicated	(-)
8	35 M	R) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	no growth	—	Fair	Unknown	(-)
9	52 F	R) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. stutzeri</i> <i>P. cepacia</i>	12.5 100	Fair	Replaced	(-)
10	74 F	R) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. mirabilis</i> <i>C. diversus</i>	0.05 <0.025	Fair	Unknown	(-)
11	41 M	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.39 0.39	Poor	Persisted	(-)
12	44 F	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1.56 6.25	Poor	Persisted	(-)
13	46 M	R) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	0.2 0.78 0.2 1.56	Poor	Persisted	(-)
14	49 F	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>A. xylosoxidans</i> <i>A. xylosoxidans</i>	6.25 12.5	Poor	Persisted	(-)
15	60 F	L) Chronic otitis media	100 × 3	14	4.2	<i>Providencia sp.</i> (-)	0.1	Poor	Eradicated	(-)
16	51 M	Chronic sinusitis	100 × 3	14	4.2	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.1	Good	Eradicated	(-)
17	41 F	Chronic tonsillitis	100 × 3	14	4.2	<i>S. intermedius</i> <i>S. intermedius</i>	6.25 3.13	Poor	Persisted	(-)

* Before
After

Table 2 Bacteriological effect of BAY o 9867

	No. of isolates	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated rate (%)
<i>S. aureus</i>	2		2		0/2 (0)
<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1 (100)
<i>S. faecalis</i>	1	1			1/1 (100)
<i>S. intermedius</i>	1		1		0/1 (0)
<i>P. mirabilis</i>	3	2		1	2/2 (100)
<i>Providencia</i> sp.	1	1			1/1 (100)
<i>C. diversus</i>	1			1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		0/1 (0)
<i>P. maltophilia</i>	2	1	1		1/2 (50)
<i>P. stutzeri</i>	2	2			2/2 (100)
<i>A. xylosoxidans</i>	2	1	1		1/1 (50)
<i>P. stuartii</i>	2	1	1		1/2 (50)
Total	19	10	7	2	10/17 (58.8)

し、三菱油化メディカルサイエンスにて行った。

2. 結 果

慢性副鼻腔炎患者3名のBAY o 9867内服1時間後の血清濃度および上顎洞粘膜、鼻茸組織内濃度は、Table 4に示す如くであった。No. 2の組織内濃度は測定できなかったが、他の2例の組織内濃度は、それぞれ血清濃度の182%、300%であり、高い組織移行率を示した。

Ⅲ. 考 察

感染症の保存療法においては、起炎菌に適した抗菌剤が、炎症のおきている局所に十分存在することが必要であり、起炎菌に対するMICと病巣組織内濃度は、重要な指標であると考えられる。

耳鼻科領域感染症の主たる起炎菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌などといわれているが、今回検討を行ったBAY o 9867は、これら各菌種に対して低いMICを示すことが知られており²⁾、その有用性が期待できる。

今回我々は、慢性中耳炎15例を主とした耳鼻科領域感染症17例に対してBAY o 9867 300 mg (1日量)の臨床的検討を行ったが、病巣から分離された各菌株に対するMICは、Table 3に示す如く低値を示しており、同時に測定したPPAに対するMICよりも数管以上の低値であった。しかし実際の臨床的効果を見ると全17例中著効2例、有効6例、やや有効3例、無効6例で、有効率は47.1%となり、意外に低い有効率しか得られなかった。その原因としていくつかのことが考えられる(今回の判定基準が慢性感染症に対して適当であるのかどうか、感

染を慢性化させるのは細菌のみの問題であるかどうか、など)。そのひとつとして炎症の局所に十分量BAY o 9867が存在したかどうか、すなわち組織内移行の問題が考えられる。

今回我々は、少数例ではあるが、上顎洞粘膜、鼻茸組織内濃度を測定し、良好な移行を認めた。BAY o 9867の耳鼻科領域の組織移行については、鼻・副鼻腔組織への良好な移行を認める報告²⁾はあるが、中耳組織についてはまだない。一般に抗菌剤の中耳組織への移行についての報告はすくないが、当教室で行ったCefotiam (CTM) 1 g 静注後の中耳粘膜内濃度は30分後25.8 μg/g、1時間後11.6 μg/g、2時間後5.1 μg/g、3時間後1.5 μg/gとなり、中耳粘膜内濃度は、投与後30分で最高値となり、以後急速に減少した³⁾。同様にCTM 1 g 静注後の副鼻腔内濃度は、30分後24.5 μg/g、1時間後26.5 μg/g、2時間後20.0 μg/gであり、中耳粘膜と異なり副鼻腔粘膜では、長時間高濃度が持続した⁴⁾。すなわちCTMに関しては、副鼻腔組織の方が移行が良好であるといえる。BAY o 9867に関しては断定はできないが、やはり鼻・副鼻腔に比べ中耳の方が、組織移行が悪いのではないかと推測され、そのため今回の臨床試験の有効率が低かったのではないかと考えられる。ちなみに慢性副鼻腔炎は1例だけだが有効であった。

今回我々は、BAY o 9867 300 mg (1日量)投与による臨床的検討を行い、47.1%の有効率が得られたが、今後慢性感染症(特に、慢性中耳炎)に対する有効性を検討する場合には、1日量600 mgの検討が必要と考えられる。

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^6)	
		BAY o 9867	PPA
11	<i>S. aureus</i>	0.39	50
11	<i>S. aureus</i>	0.39	25
12	<i>S. aureus</i>	1.56	>100
12	<i>S. aureus</i>	6.25	>100
16	<i>S. epidermidis</i>	0.1	12.5
7	<i>S. faecalis</i>	0.78	>100
17	<i>S. intermedius</i>	6.25	100
17	<i>S. intermedius</i>	3.13	>100
2	<i>P. mirabilis</i>	<0.025	1.56
5	<i>P. mirabilis</i>	<0.025	0.78
10	<i>P. mirabilis</i>	0.05	3.13
15	<i>Providencia</i> sp.	0.1	3.13
10	<i>C. diversus</i>	<0.025	0.78
5	<i>P. aeruginosa</i>	0.05	6.25
13	<i>P. aeruginosa</i>	0.2	12.5
9	<i>P. cepacia</i>	100	>100
5	<i>P. maltophilia</i>	3.13	>100
13	<i>P. maltophilia</i>	0.78	25
13	<i>P. maltophilia</i>	1.56	50
6	<i>P. stutzeri</i>	12.5	>100
9	<i>P. stutzeri</i>	12.5	>100
2	<i>A. xylosoxidans</i>	3.13	50
14	<i>A. xylosoxidans</i>	6.25	>100
14	<i>A. xylosoxidans</i>	12.5	>100
3	<i>P. stuartii</i>	0.05	3.13
4	<i>P. stuartii</i>	0.05	0.78
4	<i>P. stuartii</i>	0.1	1.56

Table 4 Concentration of BAY o 9867 in serum with that in tissues
(1 hour after a single oral administration of BAY o 9867 100mg)

No.	Case	Tissues removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	M. O.	Mucous membrane of maxillary sinus	0.79	1.44
2	N. N.	Nasal polyp	0.21	—
3	M. I.	Nasal polyp	0.06	0.18

文 献

1) FASS, R. J. . *In vitro* activity of ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 : 568 ~574, 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

3) 久保 武, 浅井英世, 守田雅弘, 田上悦子, 松永

亨, 酒井国男, 古川 裕, 奥村新一: Cefotiam の
中耳粘膜および耳漏中への移行に関する研究。耳
鼻咽喉科展望 26: 477~481, 1983

4) 石田 稔, 堀 哲二, 荻野 仁, 松永 亨, 林

治博: 副鼻腔炎の抗生物質療法一要因としての
細菌感染一, 一抗生物質の組織内移行と各種細
菌の MIC について一。耳鼻と臨床 29: 627~
633, 1983

CLINICAL INVESTIGATION OF BAY o 9867 IN THE INFECTIONS OF THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

HITOSHI OGINO, YOSHITO OHYA, TORU MATSUNAGA

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University, School of Medicine

BAY o 9867, a new pyridone carboxylic acid derivative, was investigated and following results were obtained.

1. BAY o 9867 was administered in 17 patients at a daily dose of 300mg : 15 cases of chronic otitis media, one case of chronic paranasal sinusitis and one case of chronic tonsillitis. The clinical results were "excellent" in 2, "good" in 6, "fair" in 3, "poor" in 6 and efficacy rate was 47.1%.

No adverse reaction was observed.

2. The MICs of BAY o 9867 against clinically isolated strains of bacteria were at low levels.

3. BAY o 9867 was administered to 3 patients at a dose of 100mg. The concentrations of BAY o 9867 at 1 hour after administration were 1.44 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of maxillary sinus and 0.18 $\mu\text{g/g}$ in nasal polyp. The tissue-serum ratio in the above tissues were 182% and 300% respectively. Thus, BAY o 9867 showed a high tissue transfer ratio.