

耳鼻咽喉科領域感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的研究

齊藤 寿・大堀八州一・古田 茂
橋本真実・大山 勝
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

大野 聖
国立南九州中央病院耳鼻咽喉科

前山拓夫
国立都城病院耳鼻咽喉科

大野郁夫・花田武浩
県立大島病院耳鼻咽喉科

小川和昭
県立北薩病院耳鼻咽喉科

新しい quinoline 系経口抗菌製剤である BAY o 9867 について耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。その結果、

1. 耳鼻咽喉科領域感染症66症例に対する BAY o 9867 の臨床効果は著効30例、有効27例で有効率は86.4%であった。
2. 本剤はグラム陰性菌からグラム陽性菌の広いスペクトラムにわたる細菌効果がみられた。
3. 本剤200 mg を空腹時服用した場合、鼻腔・副鼻腔粘膜の移行濃度は血清と同等もしくはそれ以上のレベルを示した。
4. 副作用としては皮疹、腹痛、めまい感と舌のひりひり感等の3例が認められた。その発現率は4.3%であった。それらはいずれも軽微で薬剤の中止により軽快した。

以上の成績から、BAY o 9867 は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用かつ安全な薬剤と考えられた。

New-quinoline 系合成抗菌剤である BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は、グラム陰性菌に対しすぐれた抗菌力を有し、またグラム陽性菌に対しても従来の PCs, Cephems に匹敵する抗菌力を持つ薬剤である。その化学構造式は Fig. 1 に示すように quinoline 骨格の6位にフッ素、7位に piperazine 環、1位に cyclopropyl 基を有することが化学構造上の特徴である。

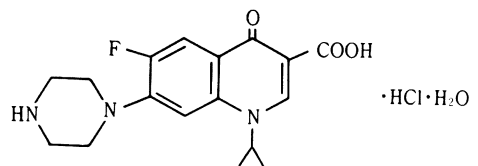
今回我々は、バイエル薬品株式会社より BAY o 9867 の提供を受け、耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床効果および細菌学的効果を検討するとともに、鼻・副鼻腔組織内における薬剤移行濃度を測定したのでその成績を報告する。

I. 臨床的ならびに細菌学的研究

1. 研究方法

対象は昭和58年12月から59年9月まで当科外来およびその関連施設を受診した患者の中、中耳炎19例、副鼻腔炎17例、扁桃炎18例、咽喉頭炎12例、耳・鼻痛2例、術後感染1例の総計69症例である。その年齢の分布は18歳から64歳までで平均39.4歳であった。投与方法は1回量

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



200 mg を 1 日 3 回の経口投与で行い、投与期間は 3 日から 14 日までで平均 7.1 日であった。ただ急性扁桃炎の 1 症例が 1 回量 100 mg を 1 日 3 回投与し、また他の 1 例では副作用の為 1 回の投与で中止したものがあつた。臨床効果の判定は自覚症状の改善と体温や顔面 X 線、局所炎症所見等の改善により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行つた。また副作用等何らかの原因で投与継続できなかつた場合には不明とした。自覚的ならびに他覚的臨床症状に注意し、又本剤投与前後に可能な限り血液検査（末血、生化学）を行い、副作用の有無を検討した。

細菌学的効果は本剤投与前後に病巣より採取した検体について菌検査を行った。そして分離菌の消長をもとにして消失、減少、菌交代、不変と判定し、また起炎菌検出の不可能な症例については不明とした。さらに分離株の MIC を日本化学療法学会標準法に従つて測定した。

2. 臨床成績

全症例の臨床成績の一覧は Table 1 に示すとおりである。Table 2 はそれらの疾患別内訳を示している。

急性中耳炎 4 例では投与日数 5～11 日、平均 8 日で著効 2 例（50.0%）、有効 2 例（50.0%）で有効率 100% であつた。細菌学的には *S. aureus* が 2 株、*A. anitratus* が 1 株検出された。

慢性中耳炎 15 例では投与日数 5～14 日、平均 9.1 日で著効 4 例（26.7%）、有効 6 例（40.0%）、やや有効 2 例（13.3%）、無効 3 例（20.0%）であり有効率は 66.7% であつた。細菌学的には *S. aureus* が 5 株、*P. aeruginosa* 7 株、*Achromobacter*、*Eubacterium*、*E. agglomerans*、*P. anaerobius*、*Corynebacterium* 各々 1 株が検出された。

急性副鼻腔炎 11 例では投与日数 3～12 日、平均 6.5 日であつた。そのうち 1 例は投与 4 日目で臨床効果が認められたが、他の抗菌剤の鼻ネブライザーによる併用治療をしていた為、安全性の検討にのみ採用した。すなわち有効性を検討し得た例 10 例中著効 5 例（50.0%）、有効 4 例（40.0%）、無効 1 例（10.0%）で有効率 90.0% であつた。細菌学的には *P. acnes*、*Pseudomonas*、*P. anaerobius* 各々 1 株が分離されたが、臨床的にはいずれも有効であつた。

慢性副鼻腔炎 6 例では投与日数 7～14 日、平均 8.8 日で著効 2 例（33.3%）、有効 3 例（50.0%）、無効 1 例（16.7%）で有効率 83.3% であつた。細菌学的には *K. pneumoniae* 2 株、*S. aureus*、*P. cepacia*、*Pseudomonas*、*P. productus*、*P. anaerobius*、*Bacillus* 各々 1 株ずつ分離された。複数感染は 6 例中 3 例（50.0%）と高率に認められた。

急性咽喉頭炎 12 例では投与日数 3～8 日、平均 5.9 日

で著効 8 例（66.7%）、有効 3 例（25.0%）、やや有効 1 例（8.3%）で有効率は 91.7% であつた。細菌学的には *S. intermedius* 4 株、*S. aureus* 2 株、*P. anaerobius*、*S. epidermidis*、*Bacillus*、*Eubacterium*、*P. stutzeri*、*Flavobacterium*、*E. agglomerans*、*S. haemolyticus*、*A. anitratus*、*Peptococcus* 各々 1 株が分離されたが、臨床的にはいずれも有効率は高かつた。

急性扁桃炎 10 例では、1 例で本剤内服後に皮疹が出現した為 1 回投与で中止とした。その他の 9 例では投与日数 4～11 日、平均 7.1 日で著効 5 例（55.6%）、有効 4 例（44.4%）で有効率 100% であつた。細菌学的には *S. aureus* 2 株、*P. anaerobius* 3 株、*S. faecium* 2 株、*S. faecalis*、*S. epidermidis*、*V. parvula*、*Micrococcus* 各々 1 株分離された。

慢性扁桃炎 8 例では投与日数 3～7 日、平均 5.1 日であつた。そのうち 1 例が投与 3 日目で軽度の腹痛が出現した為、安全性の検討にのみ採用した。その他の 7 例では著効 2 例（28.6%）、有効 5 例（71.4%）で有効率 100% であつた。細菌学的には *S. intermedius* 3 株、*S. aureus* 2 株、*Bacillus*、*C. ramosum*、*S. faecalis*、*Propionibacterium*、*P. stutzeri*、*S. warneri*、*Streptococcus* 各々 1 株が分離された。

その他中耳根本手術後感染、耳癩、鼻癩各々 1 例では著効 2 例（66.6%）、やや有効 1 例（33.3%）で有効率 66.6% であつた。細菌学的には *S. aureus*、*Peptococcus* が分離された。

副作用は Table 3 に示す様に 3 例に認められた。上述の皮疹 1 例、腹痛 1 例、その他 1 例に舌のひりひり感とめまい感がみられたが、いずれも軽微で薬剤中止で軽快した。Table 4 は臨床検査値を示すが、本剤によると思われる異常値は全く認められなかつた。

分離菌別臨床効果および細菌学的効果は Table 5、Table 6 に示す通りである。臨床効果では *S. aureus* 単独感染において 42.9% と低い結果を示したが、*S. aureus* 混合感染では 100% の有効率が認められ、その他の菌種ではほぼ全例において 100% の有効率が認められた。*P. aeruginosa* についても単独感染で 80.0%、混合感染で 100% とかなりの高い有効率が認められた。細菌学的にこれらの分離菌の消長を検討するとほぼ同様の成績が認められた。すなわち *S. aureus*、*P. aeruginosa* 以外では全菌種において 100% の消失率を示しており、*S. aureus*、*P. aeruginosa* においては、単独感染に比べ混合感染の方がやや高い消失率を示していた。

検体から分離された 68 株の MIC は Table 7 に示す如くである。*S. aureus* 14 株では 0.2～0.78 $\mu\text{g/ml}$ でピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. intermedius* 7 株では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*P.*

Table 1-1 Clinical summary of cases treated with BAY o 9867

No. Case	Diagnosis	Age Sex	Treatment		Symptoms	Bacterial isolates [MIC (μ g/ml)]	Effect	Adverse effect
			Dose (mg \times times)	Duration (days)				
1 MS	Acute otitis media	32 F	200 \times 3	9	Earache	N.D.	Excellent	—
2 AN	Acute otitis media	38 F	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>A. anitratus</i> (0.2)	Excellent	—
3 AI	Acute otitis media	30 F	200 \times 3	5	Feeling of ear closed	No growth	Good	—
4 AH	Acute otitis media	38 F	200 \times 3	11	Otorrhea	<i>S. aureus</i>	Good	—
5 KY	Chronic otitis media	24 F	200 \times 3	14	Otorrhea	<i>Achromobacter</i>	Good	—
6 KO	Chronic otitis media	51 F	200 \times 3	13	Otorrhea	<i>Eubacterium</i> (0.2)	Good	—
7 KN	Chronic otitis media	49 F	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>S. aureus</i> (0.39)	Excellent	—
8 NN	Chronic otitis media (exacer.)	57 F	200 \times 3	14	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	Good	—
9 CN	Chronic otitis media (exacer.)	35 M	200 \times 3	5	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	Poor	—
10 TK	Chronic otitis media (exacer.)	53 M	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (0.39) <i>P. anaerobius</i> (6.25)	Excellent	—
11 YM	Chronic otitis media (exacer.)	23 M	200 \times 3	12	Otorrhea	<i>S. aureus</i> (0.39)	Poor	—
12 HN	Chronic otitis media (exacer.)	31 M	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>E. agglomerans</i> (0.05)	Poor	—
13 YM	Chronic otitis media (exacer.)	44 F	200 \times 3	14	Otorrhea	<i>S. aureus</i> (0.39)	Fair	—
14 YK	Chronic otitis media (exacer.)	34 M	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (0.2)	Good	—

Table 1-2 Clinical summary of cases treated with BAY o 9867

No. Case	Diagnosis	Age Sex	Treatment		Symptoms	Bacterial isolates [MIC (μ g/ml)]	Effect	Adverse effect
			Dose (mg \times times)	Duration (days)				
15 NT	Chronic otitis media (exacer.)	43 F	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (0.39)	Good	—
16 S I	Chronic otitis media (exacer.)	35 F	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (0.1) <i>S. aureus</i> (0.39)	Good	—
17 TM	Chronic otitis media (exacer.)	32 M	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>Corynebacterium</i> (0.1)	Excellent	—
18 SN	Chronic otitis media (exacer.)	32 M	200 \times 3	8	Otorrhea	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	Excellent	—
19 TM	Chronic otitis media (exacer.)	64 F	200 \times 3	7	Otorrhea	<i>S. aureus</i> (0.78)	Fair	—
20 TM	Acute paranasal sinusitis	56 F	200 \times 3	8	Rhinorrhea	No growth	Good	—
21 NS	Acute paranasal sinusitis	36 F	200 \times 3	5	Pituita	No growth	Excellent	—
22 YT	Acute paranasal sinusitis	23 M	200 \times 3	7	Rhinorrhea	<i>P. acnes</i> (1.56)	Excellent	—
23 TK	Acute paranasal sinusitis	22 F	200 \times 3	4	Rhinorrhea	N.D.	Good	—
24 MS	Acute paranasal sinusitis	42 M	200 \times 3	6	Headache	No growth	Poor	—
25 NN	Acute paranasal sinusitis	31 F	200 \times 3	8	Buccal pain	No growth	Unknown	—
26 NT	Acute paranasal sinusitis	49 F	200 \times 3	3	Fetor of pituita	<i>Pseudomonas</i> (0.39)	Excellent	—
27 MK	Acute paranasal sinusitis	25 M	200 \times 3	6	Fetor of pituita	<i>P. anaerobius</i> (25)	Excellent	—
28 MK	Acute paranasal sinusitis	35 F	200 \times 3	6	Buccal pain	No growth	Good	—

Table 1-3 Clinical summary of cases treated with BAY o 9867

No. Case	Diagnosis	Age Sex	Treatment		Symptoms	Bacterial isolates [MIC (μ g/ml)]	Effect	Adverse effect
			Dose (mg \times times)	Duration (days)				
29 TK	Acute paranasal sinusitis	25 F	200 \times 3	12	Headache	No growth	Good	—
30 MS	Acute paranasal sinusitis	30 F	200 \times 3	7	Frontal region pain	No growth	Excellent	—
31 RM	Chronic paranasal sinusitis	22 M	200 \times 3	14	Radix nasi pain	No growth	Good	—
32 TM	Chronic paranasal sinusitis	58 F	200 \times 3	7	Rhinorrhoea	<i>P. cepacia</i> (<0.025) <i>P. anaerobius</i> (0.78)	Excellent	—
33 MS	Chronic paranasal sinusitis (exacer.)	32 M	200 \times 3	11	Headache	N.D.	Poor	—
34 MN	Chronic paranasal sinusitis (exacer.)	18 M	200 \times 3	7	Rhinorrhoea Headache	<i>P. productus</i> (3.13)	Good	—
35 KS	Chronic paranasal sinusitis (exacer.)	55 F	200 \times 3	7	Rhinorrhoea	<i>K. pneumoniae</i> (0.1) <i>Bacillus</i> (0.2)	Excellent	—
36 FK	Chronic paranasal sinusitis (exacer.)	56 F	200 \times 3	7	Rhinorrhoea	<i>Pseudomonas</i> (0.2) <i>K. pneumoniae</i> (0.05) <i>S. aureus</i> (0.39)	Good	—
37 FK	Acute pharyngitis	33 M	200 \times 3	7	Synanche	<i>S. intermedius</i> (1.56)	Fair	—
38 TK	Acute pharyngitis	44 F	200 \times 3	3	Synanche	<i>S. intermedius</i> (3.13)	Excellent	—
39 FS	Acute laryngopharyngitis	55 F	200 \times 3	8	Hoarseness	No growth	Excellent	—
40 MS	Acute laryngopharyngitis	51 F	200 \times 3	7	Synanche	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. intermedius</i> (6.25) <i>Bacillus</i> (0.05)	Good	—
41 MI	Acute laryngopharyngitis	34 F	200 \times 3	7	Synanche	<i>S. epidermidis</i> (0.78) <i>Eubacterium</i> (3.13)	Excellent	—
42 KY	Acute laryngopharyngitis	52 M	200 \times 3	7	Synanche	<i>P. stutzeri</i> (0.1) <i>Flavobacterium</i> (0.1) <i>P. anaerobius</i> (6.25)	Excellent	—

Table 1-4 Clinical summary of cases treated with BAY o 9867

No. Case	Diagnosis	Age Sex	Treatment		Symptoms	Bacterial isolates [MIC (μ g/ml)]	Effect	Adverse effect
			Dose (mg X times)	Duration (days)				
43 MO	Acute laryngopharyngitis	34 M	200 X 3	7	Synanche	<i>S. aureus</i> (0.39)	Excellent	—
44 CN	Acute laryngopharyngitis	61 F	200 X 3	7	Synanche	<i>S. intermedius</i> (3.13) <i>Peptococcus</i> (0.39)	Excellent	—
45 SY	Acute laryngopharyngitis	58 F	200 X 3	4	Synanche	<i>E. agglomerans</i> (0.1) <i>S. haemolyticus</i> (0.39) <i>A. anitratus</i> (0.05)	Good	—
46 MW	Acute laryngopharyngitis	53 F	200 X 3	7	Synanche	No growth	Excellent	—
47 YO	Acute laryngopharyngitis	46 F	200 X 3	3	Synanche	No growth	Good	—
48 HS	Acute laryngopharyngitis	58 F	200 X 3	4	Synanche	No growth	Excellent	—
49 RF	Acute tonsillitis	32 F	200 X 3	7	Synanche	<i>P. anaerobius</i> (0.39)	Excellent	—
50 KK	Acute tonsillitis	39 M	100 X 3	4	Synanche	<i>S. faecalis</i> (12.5)	Excellent	—
51 KF	Acute tonsillitis	32 F	200 X 1	1	Synanche	No growth	Unknown	Eruption (++)
52 TH	Acute tonsillitis	43 F	200 X 3	7	Synanche	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. faecium</i> (0.78) <i>P. anaerobius</i> (1.56)	Good	—
53 IY	Acute tonsillitis	35 F	200 X 3	7	Synanche	<i>S. epidermidis</i> (0.2) <i>V. parvula</i>	Good	—
54 MM	Acute tonsillitis	60 M	200 X 3	7	Synanche	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>S. faecium</i> (1.56)	Excellent	—
55 YN	Acute tonsillitis	21 F	200 X 3	7	Synanche	<i>P. anaerobius</i> (1.56)	Excellent	—
56 MH	Acute tonsillitis	30 F	200 X 3	7	Synanche	No growth	Good	—

Table 1-5 Clinical summary of cases treated with BAY o 9867

No. Case	Diagnosis	Age Sex	Treatment		Symptoms	Bacterial isolates [MIC (μ g/ml)]	Effect	Adverse effect
			Dose (mg X times)	Duration (days)				
57 HH	Acute tonsillitis	27 M	200 X 3	7	Synanche	No growth	Excellent	—
58 AM	Acute tonsillitis	28 F	200 X 3	11	Synanche	<i>Micrococcus</i> (1.56)	Good	—
59 KH	Chronic tonsillitis (exacer.)	58 F	200 X 3	3	Synanche	<i>S. intermedius</i> (3.13) <i>Bacillus</i> (0.1)	Unknown	Abdominal pain (++)
60 MS	Chronic tonsillitis (exacer.)	64 F	200 X 3	7	Synanche	No growth	Good	—
61 RK	Chronic tonsillitis (exacer.)	28 M	200 X 3	3	Synanche	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>C. ramosum</i> (3.13)	Good	—
62 IY	Chronic tonsillitis (exacer.)	35 F	200 X 3	3	Synanche	<i>S. faecalis</i> (3.13) <i>Propionibacterium</i> (3.13)	Good	—
63 TK	Chronic tonsillitis (exacer.)	29 M	200 X 3	7	Synanche	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. intermedius</i> (6.25)	Good	—
64 AF	Chronic tonsillitis (exacer.)	28 F	200 X 3	7	Synanche	<i>P. stutzeri</i> (0.05) <i>S. warneri</i> (0.39) <i>S. intermedius</i> (3.13)	Excellent	—
65 MT	Chronic tonsillitis (exacer.)	31 F	200 X 3	7	Synanche	<i>Streptococcus</i>	Excellent	—
66 SN	Chronic tonsillitis (exacer.)	55 F	200 X 3	3	Synanche	No growth	Good	Tingling pain of tongue (++) Dizziness(+)
67 ST	Postoperative infection	38 F	200 X 3	6	Retroauricular pain	N.D.	Excellent	—
68 KN	Furuncle of ear	36 M	200 X 3	5	Otorrhea	<i>S. aureus</i> (0.2)	Fair	—
69 YN	Furuncle of nose	28 M	200 X 3	3	Nasal pain	<i>Peptococcus</i> (6.25)	Excellent	—

Table 2 Clinical efficacy of BAY o 9867

Diagnosis		Excellent	Good	Fair	Poor	Total (%)
Otitis media	Acute	2	2			4 / 4 (100)
	Chronic	4	6	2	3	10/15 (66.7)
Paranasal sinusitis*	Acute	5	4		1	9 / 10 (90)
	Chronic	2	3		1	5 / 6 (83.3)
Acute laryngopharyngitis		8	3	1		11/12 (91.7)
Tonsillitis**	Acute	5	4			9 / 9 (100)
	Chronic	2	5			7 / 7 (100)
Postoperative infection		1				1 / 1 (100)
Furuncle of ear				1		0 / 1
Furuncle of nose		1				1 / 1 (100)
Total		30	27	4	5	57/66 (86.4)

* : Excluded 1 unevaluable case

** : Excluded 2 unevaluable cases

Table 3 Adverse effect [3/69 (4.3%)]

Case		Treatment		Symptoms	Severity	Relation to drug	Course
No.	Age Sex	Dose (mg × times)	Duration (days)				
51	32 F	200 × 1	1	Eruption	Moderate	Probable	Discontinued
59	58 F	200 × 3	3	Abdominal pain	Moderate	Possible	Discontinued
66	55 F	200 × 3	3	Tingling pain of tongue Dizziness	Moderate Mild	Definite	Discontinued

aeruginosa 7株では0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ でピークは0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Peptostreptococcus* では0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 血中および鼻・副鼻腔組織内移行濃度

1. 研究方法

対象は鼻・副鼻腔の手術を目的に当科に入院加療した患者19例である。術前空腹時に本剤200 mgを内服後40分から148分の間に組織及び副鼻腔貯留液を採取すると同時に採血し、可及的に早く血清を分離し、血中および組織内移行濃度を測定した。その内訳は副鼻腔粘膜11検体、鼻粘膜8検体、鼻ポリープ4検体、副鼻腔貯留液7検体で計30検体であった。

2. 研究成績

結果は Table 8 に示すとおりである。これをグラフにすると Fig. 2, Fig. 3 のようになる。血中移行濃度は0.02~1.61 $\mu\text{g/ml}$ で平均0.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。個体差によりかなりのバラツキがみられるが、これを時間別にみると内服後40~60分 1.09 $\mu\text{g/ml}$, 61~90分 0.42 $\mu\text{g/ml}$, 91~120分 0.76 $\mu\text{g/ml}$, 121~150分 0.40 $\mu\text{g/ml}$ であった。組織内移行濃度は鼻粘膜で平均0.50 $\mu\text{g/g}$, 鼻ポリープ0.39 $\mu\text{g/g}$, 副鼻腔粘膜0.98 $\mu\text{g/g}$,

副鼻腔貯留液0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらを各々血清濃度比で検討すると鼻粘膜は平均1.02, 鼻ポリープ0.92, 副鼻腔粘膜1.47, 副鼻腔貯留液0.10で、副鼻腔粘膜が最も移行度が高く次いで鼻粘膜, 鼻ポリープの順で、副鼻腔貯留液にはほとんど移行を示さなかった。

III. 考 按

化学療法剤の開発とともに *Pseudomonas* をはじめとする弱毒グラム陰性桿菌が種々の感染症に関与するようになっていく。又強毒菌の中からもそれらに対する耐性菌が出現し、ブドウ球菌ではペニシリン産生菌が8割程度になっていると言われる。近年 Nalidixic acid をはじめとする種々の quinoline carboxylic acid 系の薬剤が開発され、その効果について論議が交わされている。

今回我々の用いた BAY o 9867 (Ciprofloxacin) はこの quinoline carboxylic acid 系の合成抗菌剤で6位にフッ素, 7位に piperazine 環を持つ事によりグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても幅広くすぐれた抗菌力を持っている。又 BAY o 9867 の MIC 値と MBC 値には1段階程度の差しかなく、1~2 MIC の濃度で強い殺菌作用が認められている。さらに quinoline carboxylic

Table 4 - 2 Laboratory findings

Case No.	Before or After treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelet (10 ⁹ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GOT (U)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
33	Before	519	15.8	46.3	6600	12	0	34	52	0	27.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	489	15.5	44.5	9500	1	0	76	23	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	Before	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	498	16.6	47.9	5700	0	8	43	49	0	18.8	22	21	7.2	-	15.7	0.9	140	4.7	103
37	Before	475	15.7	42.3	4400	2	0	52	41	4	30.3	26	11	5.8	-	12.9	0.8	142	4.4	-
	After	493	15.8	43.7	5000	2	0	47	43	7	31.9	22	10	6.3	-	11.4	0.9	142	4.3	105
38	Before	426	14.2	39.7	7600	0	0	68	32	0	16.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	421	13.3	38.5	5700	1	2	65	31	1	22.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	Before	501	15.3	44.2	4300	5	0	51	41	3	32.2	23	17	7.1	0.4	18.6	1.0	146	5.6	108
	After	473	13.9	41.0	3500	6	2	36	50	6	21.8	28	26	6.7	0.7	16.6	1.0	144	4.8	107
48	Before	524	15.1	45.3	9200	0	0	45	49	6	17.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	513	14.9	44.4	7200	1	0	63	33	3	24.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	Before	466	14.1	42.2	21600	0	1	90	8	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	Before	473	14.8	41.8	6600	0	0	46	53	1	24.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	449	13.5	41.3	3500	2	0	46	44	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	Before	451	12.8	38.1	17100	0	0	83	17	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	434	12.1	36.3	10700	1	0	62	34	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	Before	463	13.7	40.6	4700	0	0	65	29	6	19.2	17	2	9.3	0.7	20.0	0.5	144	4.1	105
	After	422	12.9	36.0	4300	1	0	66	28	5	17.7	22	5	8.3	0.5	16.6	0.6	145	4.2	106
65	Before	467	15.3	43.9	10700	0	0	83	16	1	24.2	16	9	4.7	0.2	9.5	0.6	147	-	-
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	Before	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	After	416	13.1	37.1	5200	4	0	66	22	5	23.4	17	9	8.9	0.4	14.1	-	144	4.3	105

Table 5 Clinical efficacy of BAY o 9867 classified by species of bacterial isolates

Bacterial isolates		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	2	1	3	1	3/7 (42.9)
	<i>S. faecalis</i>	1				1/1 (100)
	<i>Streptococcus</i>	2		1		2/3 (66.7)
	<i>Micrococcus</i>		1			1/1 (100)
	<i>Peptococcus</i>	1				1/1 (100)
	<i>Peptostreptococcus</i>	3	1			4/4 (100)
	<i>P. acnes</i>	1				1/1 (100)
	<i>Corynebacterium</i>	1				1/1 (100)
	<i>Eubacterium</i>		1			1/1 (100)
	<i>P. aeruginosa</i>	1	3		1	4/5 (80.0)
	<i>Pseudomonas</i>	1				1/1 (100)
	<i>E. agglomerans</i>				1	0/1
Mixed infection	<i>Achromobacter</i>		1			1/1 (100)
	<i>S. aureus</i>	2	4			6/6 (100)
	<i>S. epidermidis</i>	1	1			2/2 (100)
	<i>S. faecalis</i>		1			1/1 (100)
	<i>S. intermedius</i>	1				1/1 (100)
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			2/2 (100)
	<i>Pseudomonas</i>	3	1			4/4 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>	1				1/1 (100)
<i>E. agglomerans</i>		1			1/1 (100)	
Total		22	17	4	3	39/46 (84.8)

acidは従来の抗菌剤と異なりDNAジャイレースを阻害する事により殺菌作用を持つ為、種々の耐性菌に対しても抗菌力を有していることが注目されている¹⁾。今回我々の検討でも咽喉頭炎、鼻痛、急性中耳炎では有効率100%、副鼻腔炎で急性90%、慢性83.3%とかなり高い有効率を保持しており、慢性中耳炎では66.7%と数字的にはやや有効率が低い様であるが、他剤に比べると同等もしくはそれ以上の卓効を発揮している²⁻⁷⁾。

細菌学的には*P. aeruginosa*に対する抗菌力がやや低かったが、*Peptococcus*などの嫌気性菌をはじめグラム陰性菌、陽性菌に幅広い抗菌力を示している。

quinoline carboxylic acid系薬剤の副作用に中枢神経障害が知られているが、我々の臨床的検討では69症例中3例に皮疹や腹痛、舌のひりひり感や軽度のめまい感が見られたが中枢神経障害を含めた重篤なものは全く認められず、本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

加えて、鼻・副鼻腔組織内移行濃度は血清比で鼻粘膜1.02、副鼻腔粘膜1.47であり、血中と同レベルもしくはそれ以上の高い移行濃度を示していることも判明した。これらの事実は臨床効果の点で鼻・副鼻腔疾患において高

い有効率を示す要因になっていることも否定できない。

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) 山本 誠、他：DL-8280の副鼻腔粘膜移行および副鼻腔炎に対する臨床効果。耳鼻と臨床 30：477-483, 1984
- 3) 小幡悦郎、他：咽喉頭炎に対するDL-8280の臨床使用経験。耳鼻と臨床 30：470-476, 1984
- 4) 河村正三、他：化膿性中耳炎（急性、慢性の急性増悪、慢性）に対するDL-8280の薬効評価。耳鼻と臨床 30：642-670, 1984
- 5) 栗山一夫、馬場廣太郎、奥沢裕二、馬場由子、佐藤克廣、古内一郎：耳鼻咽喉科領域におけるAM-715の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4)：730-737, 1981
- 6) 馬場駿吉、他（44施設）：耳鼻咽喉科領域各種感染症に対するAT-2266の臨床評価。Chemotherapy 32 (S-3)：1038-1060, 1984

Table 6 Bacteriological response of BAY o 9867 classified by species of bacterial isolates

Bacterial isolates		Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eliminated (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	2			1	4	2/3 (66.7)
	<i>S. faecalis</i>	1					1/1 (100)
	<i>Streptococcus</i>	2				1	2/2 (100)
	<i>Micrococcus</i>	1					1/1 (100)
	<i>Peptococcus</i>	1					1/1 (100)
	<i>Peptostreptococcus</i>	3				1	3/3 (100)
	<i>P. acnes</i>	1					1/1 (100)
	<i>Corynebacterium</i>	1					1/1 (100)
	<i>Eubacterium</i>	1					1/1 (100)
	<i>P. aeruginosa</i>	1			2	2	1/3 (33.3)
	<i>Pseudomonas</i>	1					1/1 (100)
	<i>E. agglomerans</i>					1	
	<i>Achromobacter</i>	1					1/1 (100)
Mixed infection	<i>S. aureus</i>	4	1			1	4/5 (80.0)
	<i>S. epidermidis</i>	2					2/2 (100)
	<i>S. faecalis</i>	1					1/1 (100)
	<i>S. intermedius</i>	1					1/1 (100)
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/2 (50.0)
	<i>Pseudomonas</i>	2		1	1		3/4 (75.0)
	<i>K. pneumoniae</i>	1					1/1 (100)
	<i>E. agglomerans</i>	1					1/1 (100)
Total		29	2	1	4	10	30/36 (83.3)

Table 7 Sensitivity distribution of bacterial isolates

Bacterial isolated	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*													Total
	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
<i>S. aureus</i>					2	10	2							14
<i>S. epidermidis</i>					1		1							2
<i>Staphylococcus</i>						2								2
<i>S. faecalis</i>									1		1			2
<i>S. intermedius</i>								1	4	2				7
<i>S. faecium</i>							1	1						2
<i>Peptococcus</i>						1				1				2
<i>Peptostreptococcus</i>						1	1	2	1	2		1		8
<i>Propionibacterium</i>								1	1					2
GPB			1	2	2			1	2					8
<i>K. pneumoniae</i>			1	1										2
<i>P. aeruginosa</i>				1	1	3		2						7
<i>Pseudomonas</i>	1		1	1	1	1								5
GNB			2	2	1									5
Total	1		5	7	8	18	5	8	9	5	1	1		68

* : 10^6 cfu/ml

Table 8 Nasopharyngeal tissue, fluid in sinus and serum concentrations of BAY o 9867
 — 200mg single administration p.o. —

Case No.	Sampling time after administration (min.)	Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tissue, Fluid in sinus	
			Sample	Concentration ($\mu\text{g}/\text{g}, \text{ml}$)
1	40	0.57	Nasal polyp	0.51
	63	0.47	Fluid in sinus	0.12
2	50	1.61	Sinus mucous membrane	3.34
			Fluid in sinus	0.02
3	65	0.34	Nasal polyp	0.12
4	75	0.51	Nasal polyp	0.86
5	77	0.68	Sinus mucous membrane	0.78
			Fluid in sinus	0.04
6	78	0.11	Nasal polyp	0.08
	80	0.05	Sinus mucous membrane	0.14
7	80	0.81	Fluid in sinus	0.03
	125	0.69	Mucous membrane of nasal cavity	0.75
8	85	0.69	Mucous membrane of nasal cavity	0.78
			Fluid in sinus	0.02
9	90	0.16	Sinus mucous membrane	0.05
	120	0.27	Mucous membrane of nasal cavity	0.11
10	90	0.33	Sinus mucous membrane	0.31
11	95	0.92	Sinus mucous membrane	1.59
12	100	1.37	Mucous membrane of nasal cavity	1.15
	120	1.09	Sinus mucous membrane	1.02
			Fluid in sinus	0.04
13	100	0.35	Sinus mucous membrane	0.35
14	100	0.92	Sinus mucous membrane	1.27
15	100	0.44	Mucous membrane of nasal cavity	0.55
16	125	0.39	Sinus mucous membrane	1.01
			Fluid in sinus	0.10
17	130	0.71	Sinus mucous membrane	0.91
	148	0.54	Mucous membrane of nasal cavity	0.61
18	133	0.06	Mucous membrane of nasal cavity	0.05
19	135	0.02	Mucous membrane of nasal cavity	0.03

Fig. 2 Nasopharyngeal tissue and serum concentrations of BAY o 9867

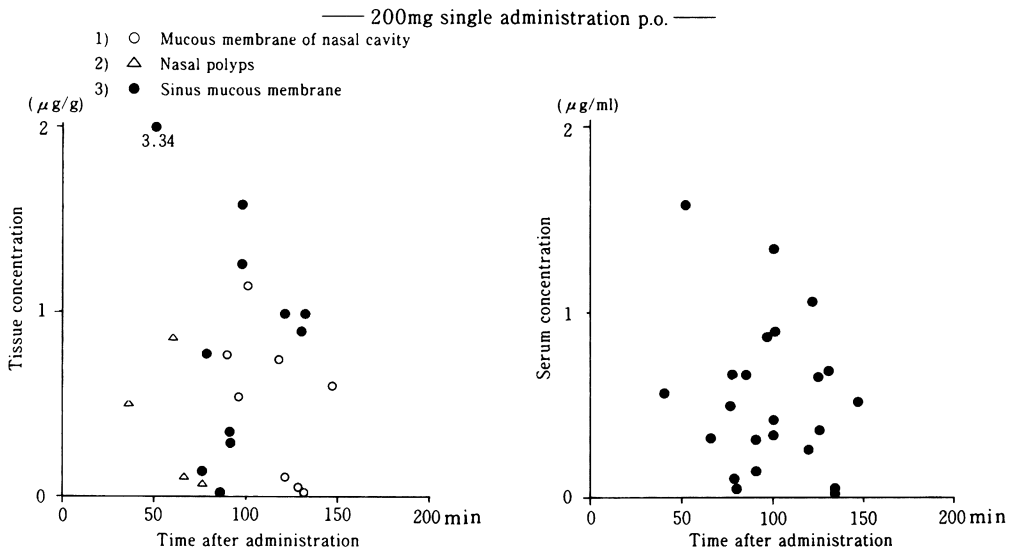
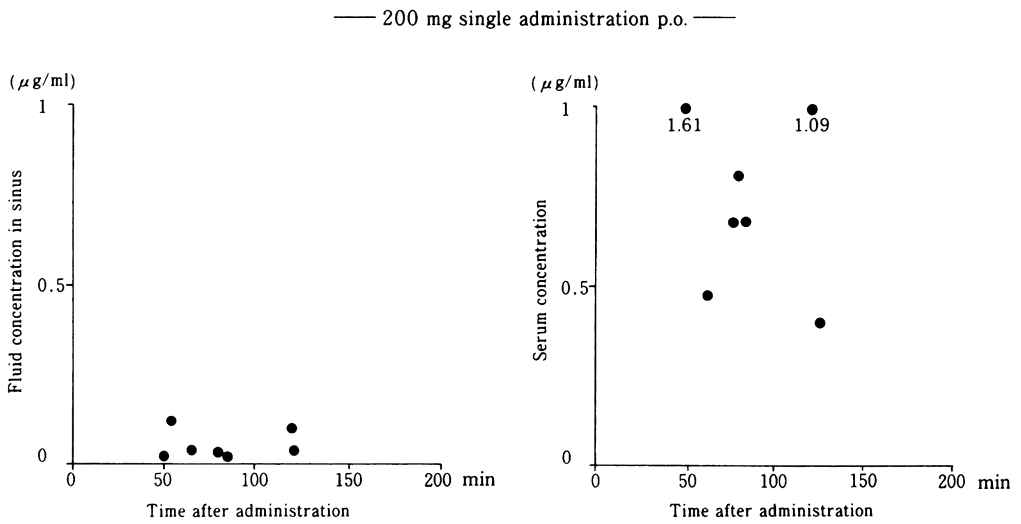


Fig. 3 Fluid in sinus and serum concentrations of BAY o 9867



LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)
IN OTOLARYNGOLOGICAL FIELD

HISASHI SAITO, YASUICHI OHBORI, SHIGERU FURUTA,
MAKOTO HASHIMOTO and MASARU OHYAMA
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SATOSHI OHNO
Department of Otolaryngology, Minami Kyushu National Central Hospital

TAKUO MAEYAMA
Department of Otolaryngology, Miyakonojo National Hospital

IKUO OHNO and TAKEHIRO HANADA
Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

KAZUAKI OGAWA
Department of Otolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital

BAY o 9867, a newly developed quinoline carboxylic acid derivarate, was evaluated experimentally and clinically. The results obtained were as follows.

1. For the clinical efficacy of 66 cases with the infectious disease in otolaryngological field there were excellent in 30 cases and good in 27 cases, showing the efficacy rate of 86.4%.
2. The drug showed a dominant sensitivity for broad strains of both gram-negative and gram-positive bacteria.
3. After oral administration of 200mg at the time of fasting, the equal or higher amounts of the drug, compared with serum levels were distributed in such tissues as mucous membranes of nasal and paranasal cavity.
4. Adverse effects were noticed in 3 cases of 69 cases (4.3%) such as eruption in one case, abdominal pain in one case, a feeling of dizziness and tingling pain of tongue in one case respectively.

From the basis of these results, it may suggest to be one of useful and safe drugs for otolaryngological infections.