

皮膚科領域における BAY o 9867 の基礎的・臨床的研究

藤田恵一

防衛医科大学校皮膚科学教室

キノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤 BAY o 9867 を各種皮膚感染症21例に1日300~600 mg, 6~84日間経口投与した。

対象疾患の内訳は膿疱性痤瘡5例, 瘡3例, 癰腫症1例, 瘰癧1例, 炎症性粉瘤4例, 膿皮症1例, 二次感染3例, 術後感染予防3例の計21例で, 治療成績は著効13例, 有効6例, やや有効2例, 有効率90.5%であった。

皮膚病巣より分離された *S. aureus* 4株と *S. epidermidis* 3株の MIC 分布はそれぞれ0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

4例に200 mg を投与して1~2時間前後経過後の血中濃度と皮膚組織内濃度を測定したところ, 血中濃度は0.63~0.68 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚組織内濃度は0.04~6.40 $\mu\text{g/g}$ であり, ことに表皮および真皮を含む皮膚表層に高濃度を示し, 血中濃度よりもはるかに濃度が高い例も少なくなかった。

又, 5例に1日600 mg を2~28日間投与し, 血中濃度は2時間後及び14時間後, 皮膚組織内濃度は2時間後に測定したところ, 血中濃度は0.97~1.38 $\mu\text{g/ml}$, 0.16~0.32 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚組織内濃度は0.31~6.03 $\mu\text{g/g}$ であった。

BAY o 9867 は西ドイツ・バイエル社で開発された1位にCyclopropyl基を有するキノリンカルボン酸系の新合成経口抗菌剤である。

本剤は殺菌的に作用し, *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* など, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有し, 特にほとんどの菌種で同系統のNFLX, OFLX, ENX より2~4倍強い抗菌力を示すことが本剤の特徴であるとされている。

薬物動態についても, 本剤はNFLXより優れた血中濃度および尿中排泄を示すこと, ならびに各組織への移行は良好であることが証明されており, 各種感染症に対し臨床効果が期待される抗菌剤であると考えられる。

そこで今回, BAY o 9867 について, 各種皮膚感染症に対する臨床効果及び皮膚組織移行を検討する機会を得たので, その成績を報告する。

I. 臨床成績

1. 投与対象

昭和59年1月から5月までに防衛医科大学校病院皮膚科を受診した患者21例に本剤を経口投与した。

対象疾患は膿疱性痤瘡5例, 瘡3例, 癰腫症1例, 瘰癧1例, 炎症性粉瘤4例, 膿皮症1例, 二次感染3例, 術後感染予防3例であった。二次感染の3例は第2度熱

傷, 凍瘡および手術創による細菌性皮膚感染症であり, 術後感染予防の3例はすべて植皮術を施行したものである。

2. 投与方法および効果判定

BAY o 9867 の1日投与量は600 mg (分3)で, 1例のみ途中から300 mg (分3)に減量をした。投与期間は20例は6~28日間で, 1例は84日間(ただし途中11日間の休薬あり)であった。

臨床効果の判定は試験終了時に臨床症状(全般改善度)および臨床検査値の推移をもとに著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長をもとに消失, 減少, 不変, 菌交代の4段階で判定した。

3. 治療成績

Table 1に全症例の内訳と治療成績のまとめを示した。

疾患別の臨床効果はTable 2に示すように, 膿疱性痤瘡5例は著効2例, 有効1例, やや有効2例, 瘡3例, 癰腫症1例と瘰癧1例は全例共に著効, 炎症性粉瘤4例は著効2例, 有効2例, 膿皮症1例は有効, 二次感染3例は著効2例, 有効1例, 術後感染予防3例は著効2例, 有効1例であった。全症例21例中有効以上は19例で有効率90.5%であった。

臨床検討した21例中, 12例の病巣から投与前に15菌種21株分離し得た。分離された21株中 *S. epidermidis* 1株

Table 1 - 1 Clinical and bacteriological response of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Bacteriological effect	Clinical effect
							BAY o 9867	PPA		
1	22	M	Acne pustulosa	200 X 3	15	<i>S. aureus</i>	0.39	25	Eliminated	Fair
2	27	F	Acne pustulosa	200 X 3	16	<i>S. epidermidis</i> <i>P. sacharolyticus</i>	0.1 0.39	12.5 50	Eliminated	Excellent
3	18	M	Acne pustulosa	200 X 3	7	<i>Neisseria</i> sp. <i>S. intermedius</i>	< 0.025 6.25	0.78 >100	Eliminated	Excellent
4	24	M	Acne pustulosa	200 X 3	20	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.1 0.39	12.5 50	Eliminated	Fair
5	19	M	Acne pustulosa	200 X 3	14	—	/	/	Unknown	Good
6	36	M	Furuncle (Psoriasis pustulosa)	200 X 3	6	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	0.39 0.05	25 1.56	Replaced	Excellent
7	34	F	Furuncle	200 X 3	14	—	/	/	Unknown	Excellent
8	49	M	Furuncle	200 X 3	10	/	/	/	Unknown	Excellent
9	27	M	Furunculosis	200 X 3	10	—	/	/	Unknown	Excellent
10	40	M	Felon (Clavus)	200 X 3	10	/	/	/	Unknown	Excellent
11	40	M	Inflammatory atheroma	200 X 3	20	<i>P. acnes</i>	0.2	3.13	Eliminated	Good

Table 1 - 2 Clinical and bacteriological response of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Isolated organism	MIC (µg/ml)		Bacteriological effect	Clinical effect
							BAY o 9867	PPA		
12	47	M	Inflammatory atheroma	200 × 3	9	<i>S. epidermidis</i> <i>P. anaerobius</i>	0.2 0.39	12.5 >100	Unchanged	Excellent
13	64	F	Inflammatory atheroma	200 × 3	7	<i>Clostridium</i> sp. <i>K. pneumoniae</i>	0.2 < 0.025	12.5 1.56	Eliminated	Excellent
14	65	F	Inflammatory atheroma	200 × 3	15	—			Unknown	Good
15	20	M	Pyoderma	200 × 3 100 × 3	42 42	<i>P. mirabilis</i> <i>A. naeslundii</i>	< 0.025 0.78	1.56 50	Eliminated	Good
16	49	F	Secondary infection of burn (Second degree burn)	200 × 3	15	<i>S. warneri</i> <i>S. faecalis</i>	0.39 1.56	25 >100	Eliminated	Excellent
17	47	F	Secondary infection of congelation (Werner syndrome)	200 × 3	11	<i>S. aureus</i> <i>Micrococcus</i> sp.	0.39 0.78	25 12.5	Eliminated	Good
18	63	F	Secondary infection of operative wound (Basal cell epithelioma)	200 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	12.5	Eliminated	Excellent
19	72	F	Prevention of postoperative infection (Radiation ulcer)	200 × 3	21				Unknown	Good
20		M	Prevention of postoperative infection (Scar cancer)	200 × 3	28				Unknown	Excellent
21		F	Prevention of postoperative infection (Nevus of OTA)	200 × 3	22				Unknown	Excellent

を除いてすべて消失した。細菌学的効果は不変1例、菌交代1例で他はすべて消失であった。

本剤のMICは *S. intermedius*, *S. faecalis* 以外の臨床分離株に対し0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、従来からあった同系統の薬剤であるPPAより数段優れた抗菌活性を示した。

II. 血中および皮膚組織への移行

1. 方法

4例の皮膚疾患患者について、BAY o 9867 200 mg を内服させ1~2時間前後経過後に採血し、同時に各部

位および各層の皮膚組織を生検もしくは切除し、血清および皮膚組織中のBAY o 9867の濃度を測定した (Table 3)。また、5例の皮膚疾患患者について、BAY o 9867を1日量600 mg (分3)を2~28日間連投し、最終投与2時間後および14時間後に同様に測定した (Table 4)。測定方法は、皮膚組織については1/15 M リン酸緩衝液 (pH7.0) を加えホモジュネートし、その遠沈上清を被検液とし、標準液の希釈は同じリン酸緩衝液で行った。血清の場合は標準液の希釈をモニターール I (DADE 社)で行った。いずれも Agar well 法で

Table 2 Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acne pustulosa	5	2	1	2	
Furuncle	3	3			
Furunculosis	1	1			
Felon	1	1			
Inflammatory atheroma	4	2	2		
Pyoderma	1		1		
Secondary infection	3	2	1		
Prevention of postoperative infection	3	2	1		
Total	21	13	6	2	

Table 3 Serum and cutaneous tissue concentrations of BAY o 9867 after a single oral administration

Case No.	Time after administration (hr : min)	Concentration		Sample
		Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)	
1	2 : 00	0.64	0.87	All layers of the scar
			6.40	Subcutaneous collagen tissue
			0.59	Subcutaneous fat
	2 : 20		0.62	Upper layer of the skin
			0.34	All layers of the skin
			2.61	Dermis and subcutaneous fat
2	1 : 30	0.68	0.04	Subcutaneous fat
	1 : 40		0.14	Subcutaneous fat
	2 : 00		0.16	Surrounding tissue of the ulcer
			0.05	Subcutaneous fat of the ulcer
			0.11	Skin of the abdomen
	2 : 20		0.14	Subcutaneous fat
			0.10	Skin and fat
3	2 : 20	0.63	0.81	All layers of the skin
			0.61	Subcutaneous tissue
			0.50	Subcutaneous fat
4	1 : 10		0.11	Subcutaneous tissue of the eyelid
	1 : 15		0.04	Subcutaneous fat of the arm

Table 4 Serum and cutaneous tissue concentrations of BAY o 9867 after multiple oral administration

Case No.	Duration (days)	Time after administration (hr : min)	Concentration		Sample
			Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)	
1	8	0 : 00	0.24		Intermediate thickness skin
		2 : 00		2.09	
		2 : 05	1.02		
		2 : 10		6.03	
	28	2 : 00	1.26		All layers of the scar Granulation tissue
		14 : 00	0.22	0.46	
2	20	2 : 00	1.38		
		14 : 00	0.32		
3	2	2 : 00	0.97	1.21	All layers of the abdominal skin Subcutaneous tissue Subcutaneous fat All layers of the ulcer Fat in the center of flap Fat in the tip of flap
				0.58	
				0.70	
				1.03	
	28	2 : 00	1.08	0.71	
		14 : 00	0.16	0.31	
4	22	2 : 00	1.16		
		14 : 00	0.21		
5	13	2 : 00	1.04		
		14 : 00	0.18		
	26	14 : 00	0.21		

Bioassay した。検定菌は *E. coli* Kp 株で、測定培地は Heart Infusion Agar (Difco 社) を用いた。

ただし、Table 3、Table 4 の同じ Case No. は同じ患者であり、また No. 1、2、4、5 は Table 1 の Case No. 20、19、21、15 と同じ患者である。

2. 結果

初回 200 mg 投与して 70 分～100 分後の皮膚組織内濃度は 0.04～0.14 $\mu\text{g/g}$ (平均 0.08 $\mu\text{g/g}$)、2 時間～2 時間 20 分後の皮膚組織内濃度は、0.05～6.40 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.99 $\mu\text{g/ml}$)、血中濃度は 0.63～0.68 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.65 $\mu\text{g/ml}$) であった。

連投後の皮膚組織内濃度は 2 時間～2 時間 10 分後で 0.31～6.03 $\mu\text{g/g}$ (平均 1.46 $\mu\text{g/g}$)、血中濃度は 2 時間～2 時間 5 分後で 0.97～1.38 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.13 $\mu\text{g/ml}$)、14 時間後で 0.16～0.32 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.22 $\mu\text{g/ml}$) であった。

皮膚組織内濃度及び血中濃度の投与 2 時間～2 時間 20 分後の平均値についてみると、200 mg 投与後にくらべ

連投後の方がそれぞれ 1.47 倍及び 1.74 倍と高い値を示した。しかしながら、14 時間経過後の血中濃度は、平均 0.22 $\mu\text{g/ml}$ となり、投与を中止するとすみやかに排泄された。

Ⅲ. 考 察

今回、キノリンカルボン酸系の新合成抗菌剤 BAY o 9867 について、各種皮膚感染症患者 21 例に経口投与し、臨床的検討を行うとともに皮膚感染症患者 5 例の皮膚組織内濃度および血中濃度を測定し、皮膚組織移行について検討を行った。

皮膚組織内移行性については、皮膚疾患患者 5 例での検討結果のごとく、200 mg 単回経口投与し、2 時間～2 時間 20 分経過後の平均値が 0.99 $\mu\text{g/g}$ 、この時の血中濃度の平均値が 0.65 $\mu\text{g/ml}$ と、組織移行性の優れた薬剤であることを示していた。今回の測定結果では、組織内濃度にはかなりのばらつきが見られるとはいうものの、一般的傾向として、表皮および真皮を含む皮膚表層では濃度が高く、血中濃度よりも高値を示すことが多いが、

皮下脂肪組織では濃度が低い。また潰瘍、有茎皮弁など炎症を伴い組織内血液量の多い皮膚における組織内濃度は概して正常皮膚よりも低く、血液量の少ない癒痕部では高濃度を示す傾向が著しい。

また、蓄積性をみるために1日量600 mg (分3) を2~28日間連投し、最終投与2時間~2時間10分経過後の平均値をみてみると1.46 $\mu\text{g/g}$ 、この時の血中濃度は1.13 $\mu\text{g/ml}$ と単回投与に比べ1.5倍ほどの高値の成績であるが、14時間経過後の血中濃度が平均0.22 $\mu\text{g/ml}$ であることから、投与を中止するとすみやかに排泄されるようである。

臨床症例21例から起炎菌として分離された15菌種21株のMIC分布が *S. intermedius*, *S. faecalis* を除きすべて0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であることは組織移行性が良好なこと

と合せて考えると、BAY o 9867 は、各種皮膚感染症に対し優れた治療効果が期待される薬剤と考えられる。また、このことを裏づけるかのごとく全症例21例の臨床効果は13例が著効、6例が有効、2例がやや有効と著効率62%、有効率90.5%と非常に優れた治療効果を認めた。

全症例21例中、17例が7日以上長期投与にかかわらず、副作用および臨床検査値異常は認められなかったことから、本剤は、各種皮膚感染症の治療剤として安全かつ有効な薬剤と考えられる。

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 (Ciprofloxacin)、岡山、1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

KEIICHI FUJITA

Department of Dermatology, National Defense Medical College

BAY o 9867, a new quinoline carboxylic acid, was administered orally to 21 cases with various skin infections. The dose was 300 ~ 600 mg and the duration of administration was 6 to 84 days.

The skin and serum concentrations of BAY o 9867 were determined in 4 cases at about one to two hours after a single oral administration at a dose of 200 mg. The skin concentrations were 0.04 ~ 6.40 $\mu\text{g/g}$, and the serum concentrations were 0.63 ~ 0.68 $\mu\text{g/ml}$.

The skin and serum concentrations of BAY o 9867 were determined in 5 cases at about two hours after multiple oral administration. The skin concentrations were 0.31 ~ 6.03 $\mu\text{g/g}$, and the serum concentrations were 0.97 ~ 1.38 $\mu\text{g/ml}$.

The MICs of BAY o 9867 against clinically isolated *S. aureus* and *S. epidermidis* were measured. The MICs were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *S. aureus*. The MICs were 0.1 ~ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ against *S. epidermidis*.

The clinical efficacy of the drug was as follows; 5 cases of acne pustulosa (excellent 2, good 1, fair 2), 3 cases of furuncle (excellent 3), one case of furunculosis (excellent 1), one case of felon (excellent 1), 4 cases of inflammatory atheroma (excellent 2, good 2), one case of pyoderma (good 1), 3 cases of secondary infection (excellent 2, good 1), 3 cases of prevention of postoperative infection (excellent 2, good 1).

Clinical results obtained were excellent in 13 cases, good in 6 cases, fair in 2 cases and poor in no case. The overall efficacy rate was 90.5%.

No significant side effects were observed clinically, and conventional clinical laboratory tests showed no abnormality related to the treatment.