

## 皮膚科領域における BAY o 9867 の使用経験

\*朝田康夫・\*\*東田敏明・堀尾澄仁

三田圭子・白井教文・中川光子

関西医科大学皮膚科学教室

伊庭仁樹・畑中美和子

関西医科大学附属洛西ニュータウン病院皮膚科

山田徹太郎・横井葉子・浦上紘三

市立豊中病院皮膚科

\*代表者 \*\*論文執筆者

新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である BAY o 9867 を、各種皮膚感染症70例に用い、臨床効果、副作用および至適用法を検討した。原則として、投与方法は、100 mg × 3 回/日、200 mg × 2 回/日および200 mg × 3 回/日の3群にわけ、投与期間は14日を限度とした。その結果、臨床効果（有効率）は、100 mg × 3 回/日投与群57.1%、200 mg × 2 回/日投与群86.7%、200 mg × 3 回/日投与群89.1%に認めた。自他覚的な副作用症状を認めたものは70例中皆無であった。臨床検査値の異常な変動は2例にみられたがいずれも軽度であった。総合的に評価して、BAY o 9867 は臨床的に有用な薬剤であり、その用法、用量は、200 mg × 3 回/日投与が望ましいと考えた。

BAY o 9867 は、ピリドンカルボン酸系（キノリン系）の新しい経口抗菌剤で、Fig. 1 に示す化学構造式と一般名を有する<sup>1)</sup>。

*In vitro* 抗菌力試験<sup>1,2)</sup>では、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲の抗菌スペクトルを有する。

皮膚科領域の臨床使用については、現在、Phase IIb の段階であるため、未だ論文はみあたらない。

今回、皮膚科領域の各種感染症に対して、本剤を使用し、臨床効果を検討したので、その結果を報告する。

## I. 対象および方法

## 1. 対象

試験期間は、昭和58年11月から昭和59年8月までである。症例は皮膚科外来および入院患者70例である (Table 1)。年齢は18才以上を原則としたが、18才未満も6例含まれる。分布は13才から73才までで平均32.8才である。疾患別内訳は、毛嚢炎13例、癬24例、癬腫症5例、癰2例、瘰癧1例、肛門周囲膿瘍1例、皮下膿瘍1例、感染性粉瘤10例、膿疱性痤瘡5例、集簇性痤瘡1例、慢性膿皮症3例、リンパ管炎1例、熱傷、足白癬および鶏眼の各々の二次感染各1例ずつである。

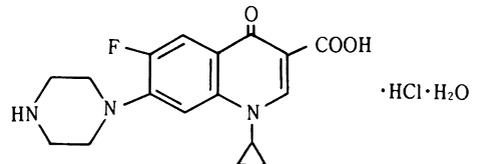
## 2. 投与方法

原則として、200 mg × 2 回/日あるいは200 mg × 3 回/日食後投与をおこなったが、100 mg × 3 回/日食後投与も試験期間後半に行った。途中用量を変更 (200 mg × 2 回/日→200 mg × 3 回/日) したものが1例ある。投与期間は原則として14日を限度とした。最短3日、最長17日、平均7.7日である。

## 3. 臨床検査

原則として下記の項目について、試験開始前と後に検査を実施した。試験前検査施行例32例、試験終了時検査施行例19例、このうち試験前後とも検査を実施したものは19例である。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



General Name : Ciprofloxacin (Prop. INN : List 50)

Molecular weight : 385.82

Melting point : 270°C

Table 1 - 1 Clinical response treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	BAY o 9867		Isolated organisms		Clinical response	Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)		
1	39	F	Folliculitis	##		200 X 3	8	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	-
2	22	F	Folliculitis	##	Sterility	200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	-
3	27	M	Folliculitis	##		200 X 3	14	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	-
4	37	F	Folliculitis	##		200 X 3	8	<i>S. intermedius</i>	0.39	Good	-
5	21	M	Folliculitis	+	Atopic dermatitis	200 X 3	8	<i>S. aureus</i>	-	Good	-
6	27	F	Folliculitis	+	Hypertrophic scar	200 X 3	9	<i>S. aureus</i>	0.2	Good	-
7	13	F	Folliculitis	+		200 X 3	4	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.2 0.78	Excellent	-
8	34	M	Folliculitis	+	Chronic Hepatitis	200 X 3	7	<i>P. acnes</i>	0.78	Good	-
9	21	F	Furuncle	##		200 X 3	4	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	-
10	51	M	Furuncle	##		200 X 3	14			Good	-
11	20	M	Furuncle	##	Scabies	200 X 3	3	<i>S. aureus</i>	0.2	Excellent	-
12	20	M	Furuncle	##	Scabies	200 X 3	3			Excellent	-
13	25	M	Furuncle	##		200 X 3	6	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Good	Eosino $\uparrow$ (2 $\rightarrow$ 9%) LDH $\uparrow$ (282 $\rightarrow$ 421)
14	39	M	Furuncle	##		200 X 3	8	<i>S. epidermidis</i>	3.13	Good	-

Table 1 - 2 Clinical response treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	BAY o 9867			Isolated organisms		Clinical response	Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)			
15	15	M	Furuncle	++		200 X 3	8			Good	-	
16	30	F	Furuncle	++		200 X 3	8	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	-	
17	18	M	Furuncle	++		200 X 3	3	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	0.39 0.2	Excellent	-	
18	30	F	Furuncle	++		200 X 3	8	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	-	
19	34	F	Furuncle	++		200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	0.78	Good	-	
20	24	F	Furuncle	++		200 X 3	6	<i>S. aureus</i> <i>P. acnes</i>	3.13 0.39	Fair	-	
21	28	M	Furuncle	++		200 X 3	14	<i>S. aureus</i>	3.13	Good	-	
22	19	F	Furuncle	++		200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	-	
23	50	F	Furuncle	+		200 X 3	8	<i>S. faecalis</i> <i>E. lentum</i>	0.78 0.05	Good	-	
24	58	F	Furuncle	+		200 X 3	13	<i>P. mirabilis</i>	$\leq 0.025$	Good	-	
25	43	F	Furuncle	+		200 X 3	6	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	-	
26	22	M	Furunculosis	++		200 X 3	3	<i>S. aureus</i> <i>P. productus</i>	1.56 3.13	Good	-	
27	24	M	Furunculosis	++		200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	3.13	Good	-	
28	31	F	Furunculosis	++		200 X 3	3	<i>S. aureus</i> <i>P. acnes</i>	0.39 0.78	Poor	-	

Table 1 - 3 Clinical response treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	BAY o 9867		Isolated organisms		Clinical response	Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)		
29	36	M	Furunculosis	+		200 X 3	8	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	-
30	50	M	Furunculosis	+	Psoriasis	200 X 3	8	<i>S. warneri</i>	0.2	Unassessable	-
31	35	M	Carbuncle	##		200 X 3	14	<i>S. aureus</i>	-	Good	-
32	23	F	Felon	+	Keratomia tyloides palmaris progressiva	200 X 3	5	<i>S. aureus</i> <i>E. aerogenes</i> <i>P. avidum</i>	0.39 3.13 0.39	Good	-
33	54	F	Periproctal abscess	+		200 X 3	17	<i>S. aureus</i>	0.78	Fair	-
34	70	M	Subcutaneous abscess	+		200 X 3	5	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	-
35	65	M	Infected atheroma	##	Angina pectoris Psoriasis vulgaris	200 X 3	10	<i>P. acnes</i> <i>P. cepacia</i>	0.39 0.78	Good	-
36	55	M	Infected atheroma	+		200 X 3	7	<i>P. acnes</i> <i>P. jensenii</i> <i>A. xylosoxidans</i>	0.39 0.78 0.2	Good	-
37	35	M	Infected atheroma	+		200 X 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	-
38	35	M	Infected atheroma	+		200 X 3	14	<i>S. epidermidis</i>	0.2	Good	-
39	24	M	Infected atheroma	+		200 X 3	6	<i>S. warneri</i> <i>V. alcalescens</i>	0.2 6.25	Good	-
40	23	F	Infected atheroma	+		200 X 3	8			Good	-
41	19	F	Acne pustulosa	+		200 X 3	15	<i>P. acnes</i>	0.78	Fair	-
42	18	F	Acne pustulosa	+		200 X 3	8	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i>	0.1 0.1	Good	-

Table 1 - 4 Clinical response treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	BAY o 9867		Isolated organisms		Clinical response	Side effect
						Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Species	MIC ( $\mu$ g/ml)		
43	17	F	Acne conglobata	##		200 X 3	14	<i>P. acnes</i>	3.13	Good	-
44	38	M	Pyodermia chronica	##	Diabetes mellitus	200 X 3	16	<i>S. aureus</i>	-	Good	Eosino $\uparrow$ (3 $\rightarrow$ 13%)
45	25	M	Pyodermia chronica	##		200 X 3	14			Good	-
46	67	M	Pyodermia chronica	##		200 X 3	3	<i>S. aureus</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. haemolyticus</i>	0.39 0.78 0.2	Poor	-
47	36	F	Lymphangitis	##		200 X 3	15	-	-	Good	-
48	16	F	Folliculitis	##	Acne vulgaris	200 X 2	7			Good	-
49	28	M	Folliculitis	##	Atopic dermatitis	200 X 2	3	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	-
50	29	M	Folliculitis	+		200 X 2	4	<i>S. hominis</i> <i>P. acnes</i>	0.2 0.39	Excellent	-
51	36	F	Folliculitis	+		200 X 2	5	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	-
52	25	F	Furuncle	##		200 X 2	3	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	-
53	17	M	Furuncle	##	Scabies	200 X 2	10	<i>S. aureus</i>	0.39	Fair	-
54	14	F	Furuncle	+	Atopic dermatitis	200 X 2	7	<i>S. aureus</i>	0.2	Good	-
55	54	M	Infected atheroma	+	iron deficiency anemia	200 X 2	8			Good	-
56	27	M	Infected atheroma	+		200 X 2	4	<i>P. anaerobius</i> <i>P. acnes</i>	0.39 0.39	Excellent	-

Table 1 - 5 Clinical response treated with BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease	BAY o 9867		Isolated organisms		Clinical response	Side effect
						Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Species	MIC (μg/ml)		
57	24	M	Acne pustulosa	‡		200 × 2	3	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i>	0.2 0.39	Good	—
58	25	M	Acne pustulosa	‡		200 × 2	8			Good	—
59	18	F	Acne pustulosa	+		200 × 2	8	<i>P. acnes</i>	0.39	Poor	—
60	31	F	Infected burn	‡		200 × 2	3	<i>S. aureus</i>	3.13	Excellent	—
61	20	M	Infected tinea pedis	+		200 × 2	4			Excellent	—
62	67	M	Infected corn	‡	Left hemiplegia	200 × 2	5	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. hominis</i>	0.39 1.56 0.39	Good	—
63	27	F	Folliculitis	+	Hypertrophic scar	100 × 3	7	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	—
64	49	F	Furuncle	‡	Urticaria	100 × 3	7			Good	—
65	28	F	Furuncle	‡		100 × 3	8	<i>S. aureus</i>	0.78	Fair	—
66	29	M	Furuncle	‡	Atopic dermatitis	100 × 3	3	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	—
67	30	F	Furuncle	+		100 × 3	9			Good	—
68	44	M	Infected atheroma	‡		100 × 3	6			Fair	—
69	35	F	Infected atheroma	+		100 × 3	10			Fair	—
70	73	M	Carbuncle	‡		200 × 2 200 × 3	2 5	<i>S. aureus</i>	—	Fair	—

Table 2 Clinical response classified by daily dose

Daily dose (mg × times)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
100 × 3	7		4	3		4/7 (57.1%)
200 × 2	15	5	8	1	1	13/15 (86.7%)
200 × 3	46	7	34	3	2	41/46 (89.1%)
200 × 2 200 × 3	1			1		0/1 (0%)

Table 3 Clinical response of BAY o 9867 200mg t. i. d. classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Folliculitis	8	2	6			8 / 8 (100%)
Furuncle	17	4	12	1		16/17 (94.1%)
Furunculosis	4		3		1	3 / 4 (75.0%)
Carbuncle	1		1			1 / 1 (100%)
Felon	1		1			1 / 1 (100%)
Periproctal abscess	1			1		0 / 1 (0%)
Subcutaneous abscess	1	1				1 / 1 (100%)
Infected atheroma	6		6			6 / 6 (100%)
Acne pustulosa	2		1	1		1 / 2 (50.0%)
Acne conglobata	1		1			1 / 1 (100%)
Pyodermia chronica	3		2*1		1*2	2 / 3 (66.7%)
Lymphangitis	1		1			1 / 1 (100%)
Total	46	7	34	3	2	41/46 (89.1%)

\* 1 : ( Pyodermia chronica glutealis  
Hidradenitis suppurative axillaris

\* 2 : Folliculitis Keloidalis nuchae

血液検査：赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球像，プロトロンビン時間など  
 血液生化学検査：S-GOT，S-GPT，Al-P，ビリルビン値（直接，間接，総），LDH， $\gamma$ -GTP，総蛋白，BUN，血清クレアチニン，血清電解質（Na，K，Cl）など

尿検査：蛋白，糖，ウロビリノーゲンなど

その他：CRP，血沈（60分）など

4. 副作用

副作用と考えられる臨床症状および臨床検査値の変動は，可能なかぎり記録し，試験薬剤との関連性を検討した。

5. 効果判定基準

1) 全般改善度：自他覚症状（発赤，腫脹，自発痛，圧痛，硬結，膿瘍，波動，排膿の量と性状，ときに体温）を各観察日ごとに記載した。そしてそれらを，試験開始前と比較し6段階の全般改善度（治癒，著しく改善，かなり改善，やや改善，無効，増悪）に分類した。

2) 臨床効果：試験終了時に，全般改善度（臨床症状）と臨床検査値の推移をもとに，主治医により次の4段階で判定した。

- ①著効 ②有効 ③やや有効 ④無効

とくに，「著効」とは，3日以内に症状が全くあるいはほとんど消失したものと定めた。

6. 分離菌同定およびMIC測定

原則として，投与前あるいは投与期間中に膿を嫌気ポーターに採取し，推定起炎菌の分離同定およびMIC測定に供した。分離同定およびMIC測定は，検査機関三菱油化メディカルサイエンスでおこなわれた。同定の一部は各病院検査施設でもおこなった。

II. 結 果

1. 臨床効果（用法別）

臨床効果の判定に用いた症例は69例である。症例30は初診以後久しく来院しなかったため除外した。用法別臨

床効果を Table 2 に示す。著効と有効をあわせた有効率で比較すると，100 mg × 3 回/日投与群 7 例中 4 例（57.1%），200 mg × 2 回/日投与群 15 例中 13 例（86.7%），200 mg × 3 回/日投与群 46 例中 41 例（89.1%）である。

2. 疾患別臨床効果（200 mg × 3 回/日投与群 46 例）

100 mg × 3 回/日投与群と 200 mg × 2 回/日投与群は症例数が少なく，疾患別検討に堪えられないと判断したため，検討の対象としなかった。また 200 mg × 3 回/日投与群は症例数が比較的多く（46 例），症状の重症度の高いもの 8 症例が含まれている。その疾患別臨床効果を Table 3 に示す。各疾患の症例数は少ないが有効率を比較すると，毛嚢炎 100%（8/8），癰 94.1%（16/17），感染性粉瘤 100%（6/6）で，高い有効率を示した。

3. 副作用

副作用と考えられた自他覚症状は，70 例中皆無である。一方，臨床検査値の異常な変動は 2 例に認めた（Table 1）。一例（症例 44）は好酸球増加（3 → 13%），他（症例 13）は好酸球増加（2 → 9%）と LDH 上昇（282 → 421 IU/L）が認められた。本剤との関連性はあるかもしれない。なお，検査値の上昇はいずれも軽度であった。

4. 分離菌および MIC

分離同定した菌および本剤の MIC は，Table 1 に示されている。菌を分離同定した症例は 56 例であり，このうち *Staphylococcus aureus* は 37 株，*Staphylococcus epidermidis* は 7 株，*Propionibacterium acnes* 12 株である。前記三種の菌以外の菌が分離された症例は 5 例，および分離できなかった例は 14 例である。前記三種の菌株の MIC を Table 4 に示す。いずれも本剤の MIC は 3.13  $\mu$ g/ml 以下である（なお *Staphylococcus aureus* の菌株中 4 株の MIC は測定されなかった）。*Staphylococcus aureus* の MIC<sub>90%</sub> 値（試験菌種の 90% の菌株の発育を阻止する最小濃度）は 3.13  $\mu$ g/ml である。

III. 考 察

BAY o 9867 の 200 mg 食後 1 回投与時の血中濃度

Table 4 Sensitivity distribution of BAY o 9867 compared with PPA

MIC ( $\mu$ g/ml)		(Inoculum size : 10 <sup>6</sup> cfu/ml)													Total	
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>	BAY o 9867				3	16	3	7	4							33
	PPA									3	14	4	4	8		33
<i>P. acnes</i>	BAY o 9867				7	4		1								12
	PPA											3	7	2		12
<i>S. epidermidis</i>	BAY o 9867			1	4	1			1							7
	PPA									1	3	2		1		7

(ヒト)<sup>1)</sup>は、1.5時間後に $0.83 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、 $T_{1/2}$  (半減期)は3.25時間である。また、皮膚組織内濃度(ラット)<sup>1)</sup>は、血中濃度より高く、本剤の皮膚組織への移行はよい。一方、皮膚科における臨床分離菌は、*Staphylococcus aureus*が37.8%、次いで*Staphylococcus epidermidis*が27.7%を占め、これら2種の菌種の分離頻度が高い<sup>3)</sup>。この2菌種に対する本剤のMIC<sub>90%</sub>値<sup>1)</sup>は、それぞれ $0.78 \mu\text{g/ml}$ および $0.39 \mu\text{g/ml}$ と低い。したがって、皮膚科領域において、本剤はその臨床効果を十分に期待できる。また、Opportunistic infectionの原因菌の一つである*Pseudomonas aeruginosa*に対する抗菌力が強いことは<sup>1,2)</sup>注目される。

今回実施した臨床投与試験では、有効以上の臨床効果(有効率)は、200 mg × 3回/日投与群89.1%、200 mg × 2回/日投与群86.7%を示した。この有効率はそれぞれ十分に満足すべき高値と考えるが、症状の重症度の高い症例が3回投与群に含まれていることを考慮すると、用法としては200 mg 1日3回投与が適当である。副作

用と考えられる自他覚症状は認めず、臨床検査値の軽度の変動の異常を認めるのみであった。臨床分離菌に対する本剤のMICは、*Staphylococcus aureus* (33株)、*Staphylococcus epidermidis* (7株)、*Propionibacterium acnes* (12株)のすべてに $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下とすぐれた抗菌力が示された。

以上の結果から、皮膚科領域においてBAY o 9867は有用な薬剤であると考えた。

#### 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) ZEILER, H.-J. & K. GROHE: The *in vitro* and *in vivo* activity of ciprofloxacin. Eur. J. Clin. Microbiol. 3: 339-343, 1984
- 3) 西嶋摂子, 二村省三, 中川光子, 朝田康夫, 下敷領健二, 村田健二郎: 皮膚病巣分離黄色ブドウ球菌。皮膚 25: 215-221, 1983

## CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867 IN THE FIELD OF DERMATOROLOGY

YASUO ASADA, TOSHIKI HIGASHIDA, SUMIHITO HORIO, KEIKO MITA, NORIFUMI SHIRAI and MITSUKO NAKAGAWA  
Department of Dermatology, Kansai Medical University

HITOSHI IBA and MIWAKO HATANAKA

Department of Dermatology, Rakusai New-Town Hospital, Kansai Medical University

TETSUTARO YAMADA, YOKO YOKOI and KOZO URAGAMI

Department of Dermatology, Municipal Toyonaka Hospital

The clinical efficacy of BAY o 9867, a new synthetic pyridone-carboxylic acid derivative, was studied in 70 cases with various skin infections.

The drug was administered orally at daily dose of 300 mg, 400 mg or 600 mg within the limit of 14 days.

The effective rate classified by daily dose was 89.1% for 600 mg, 86.7% for 400 mg and 57.1% for 300 mg, respectively. No adverse reaction was observed.

As a conclusion, BAY o 9867 is considered to be a useful drug.