

## 皮膚科領域における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討

梅村茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

(主任：野原 望教授)

新しく開発された合成抗菌剤である BAY o 9867 の皮膚科領域における有効性、安全性を検討するため、基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 79株に対する BAY o 9867 の MIC のピーク値は接種菌量  $10^6$  cells/ml の場合、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、接種菌量  $10^8$  cells/ml の場合、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。
2. ラットに BAY o 9867 を  $30\text{mg/kg}$  経口投与し、血清中濃度、皮膚内濃度の推移を検討した。投与30分後はそれぞれ  $0.84 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.82 \mu\text{g/g}$  であり、60分値、120分値、240分値は、血清中濃度よりも皮膚内濃度の方が高かった。
3. 20例の皮膚感染症患者に BAY o 9867 を1日量  $300\sim 600 \text{mg}$  経口投与し、有効率94% (17/18) を得た。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で新しく合成された、ナリジクス酸類似の heterocyclic carboxylic acid であり、細菌の DNA replication を阻害して抗菌力を発揮する<sup>1)</sup>。殆どのグラム陽性菌がナリジクス酸に対して抵抗性であるのに対して、BAY o 9867 はグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても抗菌力を示し、その抗菌スペクトラムは非常に広い<sup>2)</sup>。

今回、当教室において BAY o 9867 の基礎的・臨床的検討を行ったので以下に報告する。

## I. 方 法

## 1. 基礎的検討

## 1) 抗菌力

当教室において感染病巣より分離した *S. aureus* 79株に対する BAY o 9867 の MIC は、接種菌量  $10^6$  cells/ml および  $10^8$  cells/ml にて、日本化学療法学会標準法により行った。対照としてオフロキサシン (OFLX)、セファロリジン (CER) を同様に測定した。

## 2) ラット血清中および皮膚内濃度

1群5匹、計20匹の雌ウイスター系ラット体重 ( $180\sim 220 \text{g}$ ) に胃管にて BAY o 9867 を  $30\text{mg/kg}$  投与し、30分後、60分後、120分後、240分後に断頭して、採血および、背皮の採取を行った。*E. coli* Kp 株を検定菌に用い、カップ法により Bioassay を行った。

## 2. 臨床的検討

20例の皮膚感染症患者に1日量  $300 \text{mg}$  あるいは  $600 \text{mg}$  経口投与し臨床効果、細菌学的効果、および副作用の有無の check を注意深く行った。

## II. 結 果

## 1. 基礎的検討

## 1) 抗菌力

Fig. 1 および Fig. 2 に BAY o 9867, OFLX, CER の *S. aureus* 79株に対する MIC を示す。Fig. 1 は接種菌量  $10^6$  cells/ml の場合、Fig. 2 は  $10^8$  cells/ml の場合である。接種菌量  $10^6$  cells/ml の場合、BAY o 9867 の MIC のピーク値は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあり OFLX とほぼ同等の抗菌力を有していた。CER は MIC  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下では BAY o 9867 より優れているが、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  以上の部分では BAY o 9867 の方が CER よりも優れていた。

接種菌量  $10^8$  cells/ml の場合もほぼ同様の結果であり、BAY o 9867 は OFLX とほぼ同じ抗菌力を有し、CER に対しては、MIC の低い部分では CER が BAY o 9867 より優れ、MIC の高い部分では BAY o 9867 が CER よりも優れていた。

## 2) ラット血清中・皮膚内濃度

Fig. 3 に雌ラット20匹に BAY o 9867 を  $30\text{mg/kg}$  経口投与した場合の、血清中・皮膚内濃度を示す。投与30分後では、血清中濃度・皮膚内濃度はそれぞれ  $0.84 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.82 \mu\text{g/g}$  であり、60分後、120分後、240分後としたいに濃度は低下してゆくが、グラフで明らかなように、皮膚内の消退速度は、血清中よりも遅いという結果であった。

## 2. 臨床的検討

Table 1 に BAY o 9867 投与20症例を示した。年齢は17才から73才、男性15例、女性5例であった。感染症診断名は、毛嚢炎2例、疔3例、疔腫症3例、癰1例、

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

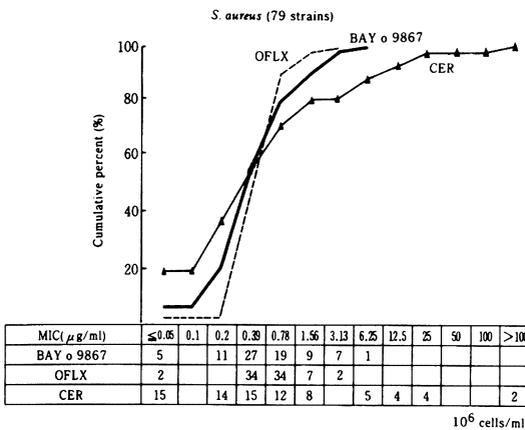


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

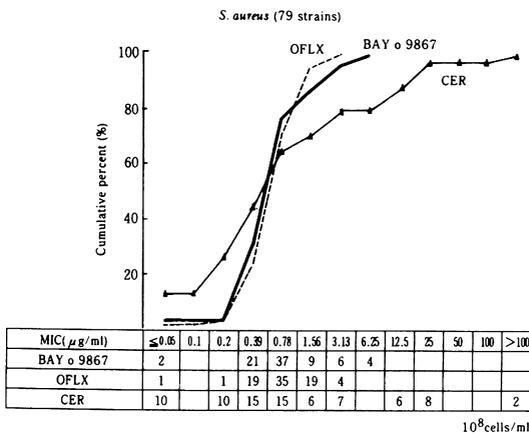
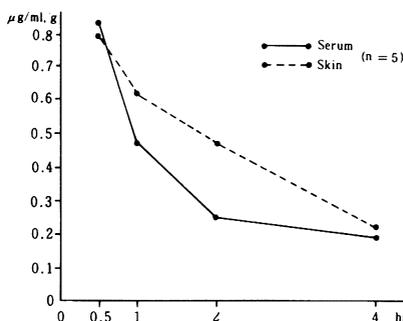


Fig. 3 Skin and serum levels of BAY o 9867 in rats



丹毒1例, 蜂窩織炎1例, 二次感染5例, 膿瘍1例, 炎症性瘤腫3例であった。1日300mg投与群は13例, 600mg投与群は7例であった。

臨床効果は著効6例, 有効11例, やや有効1例, 不明

2例で, 有効率は94% (17/18) であった。300mg/日投与群の有効率は91% (10/11) であり, 600mg/日投与群の有効率は100% (7/7) であった。

分離菌は14例, 20菌株であり, *S. aureus* 9株, その他11株であった。分離菌のMICはBAY o 9867が全株3.13 μg/ml以下 (10<sup>6</sup>cells/ml) であったのに対し, 対照としたピペミド酸 (PPA) では, 全株12.5 μg/ml (10<sup>6</sup>cells/ml) 以上であった。分離菌の消失率は100% (11症例/11症例) であった。

副作用は, 1例 (症例No.12) に下痢を生じたが本症例は, 1日300mg内服のところを自分で1日100mgのみ内服に変更して下痢は消失した。臨床症状は軽快していたが, 服薬が不規則なため, 臨床効果は不明とした。

### Ⅲ. 考 察

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の抗菌剤としての特徴は, やはりその broad spectrum にあると思われる。類似の薬剤であるナリジクス酸が, グラム陽性菌には感受性を示さないのに対し, BAY o 9867 はグラム陽性菌にも良好な感受性を示す。

ELIOPOULOS ら<sup>2)</sup>によれば, methicillin susceptible の *S. aureus* に対して BAY o 9867 は全株のMICが0.5 μg/ml以下であり, methicillin resistant の *S. aureus* に対しても, 90%が1.0 μg/ml以下であった。皮膚感染症の原因菌の代表が *S. aureus* であり<sup>3)</sup>, また methicillin 耐性 *S. aureus* の増加が問題となってきている現在, ELIOPOULOS らのデータは興味深い。

今回得られた我々の抗菌力のデータ (Fig. 1およびFig. 2) は, BAY o 9867 の *S. aureus* に対する良好な抗菌力を示している。同系統の薬剤である OFLX は BAY o 9867 と同等の抗菌力を有していた。以前より CER は *S. aureus* に対して良好な薬剤であることが知られていたが, 今回のデータではMIC 12.5 μg/ml以上の株が10<sup>6</sup>cells/mlの場合で13% (10株), 10<sup>8</sup>cells/mlの場合で20% (16株) 見られる。これらの菌株に対しても BAY o 9867 は10<sup>6</sup>cells/mlの場合でも10<sup>8</sup>cells/mlの場合でも全株が6.25 μg/ml以下であった。このことは, BAY o 9867 の皮膚感染症に対する強い抗菌力を示している。

ラットを用いた血清中濃度・皮膚内濃度の測定実験では, BAY o 9867 の皮膚内濃度は30分値では0.82 μg/gと, 血清中とほぼ同じ値であった。そしてその消滅速度は皮膚内の方が, 血清中よりも遅い。BAY o 9867 は皮膚内には血清中よりも長くとどまって, 抗菌力を発揮することが期待される。

今回行った我々の BAY o 9867 臨床試験の有効率94%は, 良好な結果である。1例のみに下痢の副作用が

Table 1-1 Clinical summary of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment		Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ): $10^6/\text{ml}$		Effect		Side effect
				mg $\times$ times $\times$ days	Total (g)		BAY	PPA	Clinical	Bact.	
1	50	M	Infectious atheroma Liver cirrhosis	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.2	25	Good	Eliminated	(-)
2	57	M	Infectious atheroma —	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	<i>S. constellatus</i> <i>P. granulorum</i>	3.13 1.56	>100 >100	Good	Eliminated	(-)
3	38	M	Furunculosis Epilepsy	200 $\times$ 3 $\times$ 8	4.8	<i>S. aureus</i>	0.39	50	Good	Unknown	(-)
4	20	M	Folliculitis —	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	<i>S. capitis</i> <i>P. acnes</i>	0.39 0.39	12.5 100	Excellent	Eliminated	(-)
5	36	M	Infectious atheroma —	200 $\times$ 3 $\times$ 13	7.8	<i>S. hominis</i>			Good	Eliminated	(-)
6	18	M	Secondary infection Acute eczema	200 $\times$ 3 $\times$ 6	3.6	<i>S. aureus</i> <i>P. anaerobius</i>	0.2 1.56	25 >100	Good	Eliminated	(-)
7	17	M	Furunculosis —	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	<i>S. aureus</i>	1.56	>100	Excellent	Eliminated	(-)
8	29	F	Furuncle —	200 $\times$ 3 $\times$ 4	2.4	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	0.39 0.78	25 >100	Excellent	Eliminated	(-)
9	24	M	Furuncle —	200 $\times$ 3 $\times$ 5	3.0	Not tested			Excellent		(-)
10	21	M	Folliculitis —	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.39	25	Fair	Unknown	(-)

Table 1-2 Clinical summary of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment		Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) : 10 <sup>5</sup> /ml		Effect		Side effect
				mg $\times$ times $\times$ days	Total (g)		BAY	PPA	Clinical	Bact.	
11	37	M	Furuncle	100 $\times$ 3 $\times$ 8	2.4	<i>S. aureus</i>	3.13	>100	Good	Eliminated	(-)
12	71	M	Furunculosis	100 $\times$ 3 $\times$ 3 100 $\times$ 1 $\times$ 6	1.5	Unknown	/	/	Unknown	/	Diarrhoea (+)
13	46	F	Carbuncle Pemphigus vulgaris	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	<i>S. aureus</i>	3.13	>100	Good	Eliminated	(-)
14	19	M	Erysipelas	100 $\times$ 3 $\times$ 2	0.6	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. acnes</i>	0.2 1.56 0.78	12.5 >100 100	Excellent	Eliminated	(-)
15	51	F	Phlegmon	100 $\times$ 3 $\times$ 14	4.2	Not tested	/	/	Good	/	(-)
16	50	M	Abscess Psoriasis vulgaris	100 $\times$ 3 $\times$ 5	1.5	Not tested	/	/	Excellent	/	(-)
17	20	M	Secondary infection Ingrown nail	100 $\times$ 3 $\times$ 8	2.4	Not tested	/	/	Good	/	(-)
18	67	M	Secondary infection Acute eczema	100 $\times$ 3 $\times$ 3	0.9	<i>S. aureus</i>	0.39	25	Unknown	Unknown	(-)
19	25	F	Secondary infection SLE, Skin biopsy	100 $\times$ 3 $\times$ 5	1.5	Not tested	/	/	Good	/	(-)
20	73	F	Secondary infection Cancer of the vulva	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	<i>P. aeruginosa</i>	3.13	>100	Good	Eliminated	(-)

Table 2 Laboratory findings of BAY o 9867

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)		Lympho. (%)	Mono. (%)
								Stab.	Seg.		
3	Before	507	16.2	47.3	7700	1	0	5	60	27	7
	After										
13	Before	467	11.8	36.4	8800	0	0	18	70	5	6
	After	413	10.1	31.7	14700	0	0	6	83	6	4
19	Before										
	After	445	13.3	38.7	8800	0	0	7	64	20	9

Case No.	Before or after treatment	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)
After		69	88	121	0.41	15.6	0.68	137	4.3	104	
13	Before	47.1	12	9	41	0.40	15.8	0.60	136	4.3	103
	After	43.0	26	58	45	0.44	21.0	0.58	137	3.6	108
19	Before										
	After	29.6	43	91	33	0.56	19.9	0.65	139	3.7	106

見られたが、投与量減量により下痢は消失した。入院患者3例について、BAY o 9867 投与前後の血液検査を施行し (Table 2), No. 3 と No.13 で肝機能異常がみられた。この2症例とも以前より、肝機能データが不規則であるが、BAY o 9867 との因果関係は否定できなかった。また、No.13 においては白血球数の増加、血清総蛋白の低下がみられるが、これは基礎疾患である pemphigus vulgaris に起因するものと考えられた。以上より BAY o 9867 は皮膚感染症に対して、きわめて有用な薬剤であるといえる。

## 文 献

- 1) BURNIE, J. & R. BURNIE : Ciprofloxacin. *Drugs Future* 9 : 179~182, 1984
- 2) ELIPOPOULOS, G. M. ; A. GARDELLA & R. C. MOELLERING JR. : *In vitro* activity of ciprofloxacin, a new carboxy-quinoline antimicrobial agent. *Antimicrob. Agents chemother.* 25 : 331~335, 1984
- 3) 荒田次郎 : 細菌性皮膚感染症と化学療法。感染症 9 : 104~108, 1979

## THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF BAY o 9867 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

SHIGEO UMEMURA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

We studied basically and clinically a new synthesized antibacterial agent, BAY o 9867, in order to realize its effectiveness and safety, then obtained following results.

1. BAY o 9867 showed peak values of MICs at 0.39  $\mu\text{g/ml}$  (inoculum size;  $10^6$  cells/ml) or 0.78  $\mu\text{g/ml}$  (inoculum size;  $10^8$  cells/ml) against 79 *S. aureus* strains isolated from skin infection.

2. Thirty mg per kg of BAY o 9867 was administered orally to 20 female rats and the concentration was measured in the serum and the skin. The concentrations of BAY o 9867 in serum and skin showed 0.84  $\mu\text{g/ml}$ , 0.82  $\mu\text{g/g}$  after 30 min. respectively. The concentrations in the skin were higher than in the serum after 60 min. 120 min. and 240 min.

3. Twenty patients suffering from skin infection were administered 300mg or 600mg per day of BAY o 9867 orally. We obtained 94% (17/18) of clinical efficacy.