

皮膚科領域における BAY o 9867 (シプロフロキサシン) の基礎的・臨床的検討

山本康生・池田政身・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室

(主任：荒田次郎教授)

ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤である BAY o 9867 の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力、組織内濃度、皮膚感染症に対する臨床効果、副作用について検討した。

1. 抗菌力：皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌54株に対する MIC を 10^6 /ml 接種で測定した。対照として ENX, CEX を用いた。BAY o 9867 は 0.1 から 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しピークは 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。ENX は 0.39 から 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しピークは 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CEX は 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布しピークは 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2. ラット皮膚移行：ラットに BAY o 9867 20mg/kg を内服させた場合の30分, 1, 2, 4時間後の血清内, 皮膚内濃度は各0.29, 0.40, 0.23, 0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.22, 0.45, 0.36, 0.18 $\mu\text{g}/\text{g}$ (湿重量) ($n = 4$) であった。

3. 臨床成績：瘡5例, 癰腫症3例, 既存皮膚病変の二次感染3例, 感染粉瘤5例, 有棘細胞癌(除外例)1例の計17例に使用した。1日使用量は300 mg あるいは600 mg の3分服で行った。著効5例, 有効9例, やや有効2例, 除外1例であった。自他覚的副作用は1例に軽度の胃部不快感を認めた。

BAY o 9867 は新しく開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。本剤は殺菌的に作用し、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するとされている¹⁾。今回、皮膚科領域での検討を行う機会を得たので以下に報告する。

1. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する MIC

高知医科大学皮膚科外来, 入院患者の皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌54株を使用し, 日本化学療法学会標準法に準じて, 10^6 /ml 接種時の MIC を BAY o 9867, Enoxacin (ENX), Cephalexin (CEX) について測定した。増菌用培地として Mueller Hinton broth (Difco), 測定用培地として Mueller Hinton agar (BBL) を用いた。マイクロプランターにて菌接種を行った。

2. ラットにおける BAY o 9867 の血清内, 皮膚内濃度の比較

200 g 前後のウイスター系雄ラットの胃内に, BAY o 9867 (20 mg/kg) を金属カテーテルにて投与した。経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投薬後30分, 1, 2, 4時間後に, 各時間4匹を1群としてエーテル麻酔下に採血屠殺し, 背部を剃毛した後背皮を採取した。血清は分離採取し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみ

で除去した後細切し, 0.1M phosphate buffer (pH7.0) 2倍量 (V/W) を加えて, Polytron 高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし, 1時間静置した後, 4℃, 10,000 rpm, 10分間遠沈し, その上清を被験液とした。皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量あたりに換算した。*E. coli* Kp 株を検定菌とし, 薄層カップ法にて測定した。標準液は0.1M phosphate buffer (pH7.0) にて希釈した。

3. 臨床検討

高知医科大学皮膚科で経験した瘡5例, 癰腫症3例, 既存皮膚病変の二次感染3例, 感染粉瘤5例, 有棘細胞癌(除外例)1例の計17例に使用した。1日使用量は300 mg あるいは600 mg の3分服で行った。効果判定は, 判定基準に基づいて主治医の主観的判断によりなされた。判定基準として, 瘡, 癰腫症, 二次感染では, 5日目までに著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 改善なしまたは増悪を無効とし, 7日目(5日目に判定されたものは除く)までに著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。感染粉瘤では, 7日目までに著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 14日目までに著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus*

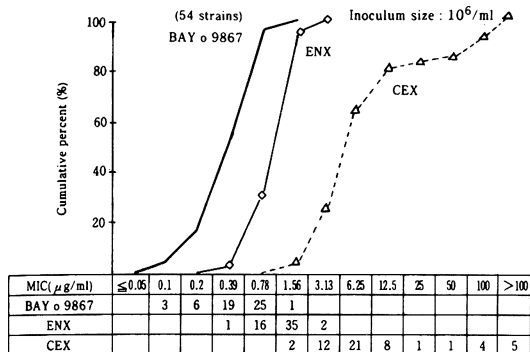


Table 1 Serum and skin levels of BAY o 9867 after oral administration of 20 mg/kg to rats

(n = 4) *E. coli* Kp

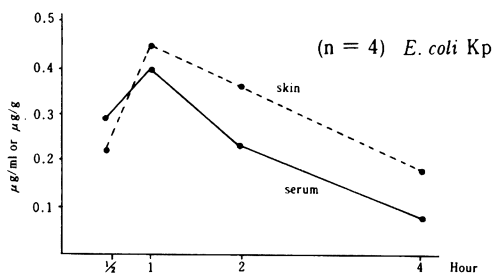
Hour	No	Serum (μg/ml)	Skin (μg/g)
1/2	1	0.19	0.22
	2	0.25	0.20
	3	0.14	0.06
	4	0.57	0.38
	m	0.29 ± 0.19	0.22 ± 0.13
1	1	0.57	0.55
	2	0.25	0.30
	3	0.31	0.38
	4	0.46	0.55
	m	0.40 ± 0.15	0.45 ± 0.13
2	1	0.19	0.24
	2	0.21	0.38
	3	0.25	0.41
	4	0.28	0.41
	m	0.23 ± 0.04	0.36 ± 0.08
4	1	0.11	0.18
	2	0.11	0.27
	3	0.07	0.22
	4	0.04	0.06
	m	0.08 ± 0.03	0.18 ± 0.09

II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する MIC

Fig. 1 に BAY o 9867, ENX, CEX の MIC (10⁶/ml 接種) を示す。BAY o 9867 は 0.1 から 1.56 μg/ml に分

Fig. 2 Serum and skin levels of BAY o 9867 after oral administration of 20 mg/kg to rats



布しピークは 0.78 μg/ml であった。ENX は 0.39 から 3.13 μg/ml に分布しピークは 1.56 μg/ml であった。CEX は 1.56 μg/ml 以上に分布しピークは 6.25 μg/ml であった。

2. ラットにおける BAY o 9867 の血清内、皮膚内濃度の比較

Table 1, Fig. 2 に示す。30分, 1, 2, 4 時間後の血清内濃度は 4 匹平均でそれぞれ, 0.29, 0.40, 0.23, 0.08 μg/ml, 皮膚内濃度は 0.22, 0.45, 0.36, 0.18 μg/g (湿重量) であり, ピークは血清内, 皮膚内ともに 1 時間後にある。

3. 臨床検討

Table 2 に示す。17例に使用し, 著効 5例, 有効 9例, やや有効 2例, 除外 1例であった。1日使用量別にみると, 300 mg (分 3) 内服 8例では, 著効 2例, 有効 6例, 600 mg (分 3) 内服 8例では, 著効 3例, 有効 3例, やや有効 2例であった。副作用としては, 1例に胃部不快感の訴えがあった。内服継続したが症状は消失した。

III. 考 按

BAY o 9867 の黄色ブドウ球菌に対する MIC (10⁶/ml 接種) は非常によく, 0.1 から 1.56 μg/ml に分布し, ピークは 0.78 μg/ml にみられる。BAY o 9867 研究会の全国集計¹⁾においても同様で 0.05 以下から 6.25 μg/ml に分布しピークは 0.39 μg/ml にみられている。BAY o 9867 の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は, 同じピリドンカルボン酸系の ENX¹⁾ よりすぐれており, Ofloxacin (OFLX)^{1,2)} と同等である。

BAY o 9867 をラットに 20 mg/kg 内服させた時の血清内, 皮膚内濃度はともに 1 時間後にピークがみられ, 各 0.40 μg/ml, 0.45 μg/ml で血清内濃度に対する皮膚内濃度の比 (ピーク時) は 1.13 であった。OFLX のそれは 0.77 (皮膚内濃度 2.61 μg/g)²⁾ であり, BAY o 9867 の方が相対的皮膚内移行が良いといえる。BAY o 9867 研究会の全国集計¹⁾では健康成人で本剤 100 mg 空腹時 1

Table 2 Clinical results of BAY o 9867

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose mg × times × day	Organisms	MIC		Effect	Side effect
						BAY	PPA		
1	33	M	Furuncle	100 × 3 × 5	<i>S. haemolyticus</i> <i>P. saccharolyticus</i>	0.1 1.56	6.25 50	Good	(-)
2	36	M	Infectious Atheroma	100 × 3 × 14	<i>P. anaerobius</i>	3.13	>100	Good	(-)
3	59	M	Infectious Atheroma	100 × 3 × 8	<i>P. acnes</i>	<0.025	100	Excellent	(-)
4	92	M	Squamous Cell Ca.	100 × 3 × 14	(-)	/	/	Unevaluable	(-)
5	24	M	Infectious Atheroma	100 × 3 × 7	<i>E. alactolyticum</i> <i>P. anaerobius</i>	0.39 <0.025	>100 >100	Good	(-)
6	22	F	Furuncle	100 × 3 × 9	<i>S. hominis</i>	0.2	12.5	Excellent	(-)
7	48	F	Furunculosis	100 × 3 × 7	<i>S. haemolyticus</i>	0.2	12.5	Good	(-)
8	65	M	Infectious Atheroma	100 × 3 × 5 100 × 2 × 4	Unknown	/	/	Good	(+)
9	68	F	Furuncle	100 × 3 × 3	<i>Staphylococcus</i> <i>P. acnes</i>	0.39 1.56	100 100	Good	(-)
10	63	F	Infectious Atheroma	200 × 3 × 14	Unknown	/	/	Fair	(-)
11	33	M	Furuncle	200 × 3 × 5	<i>S. aureus</i>	0.2	12.5	Excellent	(-)
12	53	F	Secondary Infection	200 × 3 × 11	<i>P. mirabilis</i>	0.05	3.13	Good	(-)
13	43	M	Furunculosis	200 × 3 × 3	<i>S. aureus</i>	0.2	12.5	Excellent	(-)
14	61	F	Secondary Infection	200 × 3 × 4	<i>S. aureus</i>	0.39	25	Excellent	(-)
15	21	F	Secondary Infection	200 × 3 × 14	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i>	0.2 0.39	12.5 >100	Good	(-)
16	60	M	Furunculosis	200 × 3 × 9	<i>S. aureus</i>	0.39	25	Good	(-)
17	52	F	Furuncle	200 × 3 × 16	<i>S. aureus</i> <i>P. putida</i>	1.56 <0.025	>100 1.56	Fair	(-)

回内服後の血中濃度のピークは1時間後0.48 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 内服では同じく1.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。ラットの成績を単純にヒトにあてはめてみると、皮膚内濃度は100 mg 内服で0.54 $\mu\text{g/g}$, 200 mg 内服で1.18 $\mu\text{g/g}$ となり、黄色ブドウ球菌に対するMICの分布をあわせ考えれば、200 mg 内服で十分量が皮膚へ移行する。

臨床成績は、除外1例を除く16例中著効5例、有効9例で有効以上14例(87.5%)と満足すべき結果である。1日使用量別では300 mg(分3)内服で8例全て有効以上、600 mg(分3)内服で8例中2例がやや有効と今回の検討では1日使用量と結果が相関していないが、皮膚

内濃度、MICとから考えると1日使用量としては600 mgが望ましいと思われる。

副作用としては1例に胃部不快感があったのみで、しかも内服を継続しながら症状は消失した。

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) 山本康生, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域におけるDL-8280の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 997~1000, 1984

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

YASUO YAMAMOTO, MASAMI IKEDA and JIRO ARATA

The Department of Dermatology, Kochi Medical School

(Director : prof. JIRO ARATA)

1. MICs ($10^6/\text{ml}$) of BAY o 9867, ENX and CEX were determined against 54 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs of BAY o 9867 were 0.1 $\mu\text{g/ml}$ in 3 strains, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in 6 strains, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in 19 strains, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ in 25 strains and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in 1 strain, whereas MICs of ENX were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in 1 strain, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ in 16 strains, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in 35 strains and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in 2 strains and MICs of CEX were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and more than 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and a peak of MICs diagram was 6.25 $\mu\text{g/ml}$ with 21 strains.

2. Serum and skin levels of BAY o 9867 after oral administration (20 mg/kg) were determined in rats. Serum levels were 0.29, 0.40, 0.23 and 0.08 $\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin levels were 0.22, 0.45, 0.36 and 0.18 $\mu\text{g/g}$ (wet skin) at 0.5, 1, 2 and 4 hours after administration, respectively ($n = 4$).

3. BAY o 9867 was used clinically in 17 cases of skin infections and following results were obtained: excellent in 5 cases, good in 9 cases, fair in 2 cases and exception in 1 case. As to the side effect of the drug, discomfort of stomach in 1 case was observed.