

## 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  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。ENX は0.39から3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。CEX は1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布しピークは6.25  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$ , 0.22, 0.45, 0.36, 0.18  $\mu\text{g/g}$  (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<sup>1)</sup>。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*

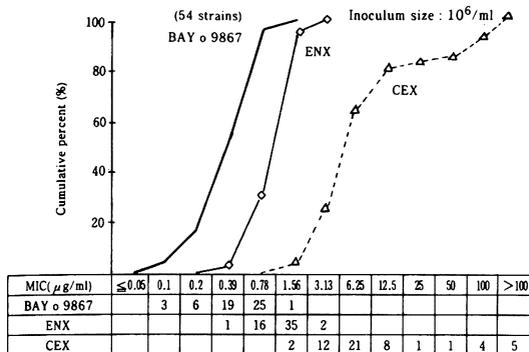


Table 1 Serum and skin levels of BAY o 9867 after oral administration of 20 mg/kg to rats

(n = 4) *E. coli* Kp

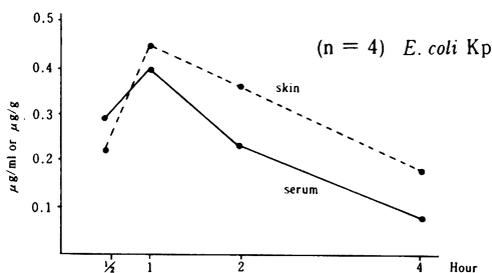
Hour	No	Serum (μg/ml)	Skin (μg/g)
1/2	1	0.19	0.22
	2	0.25	0.20
	3	0.14	0.06
	4	0.57	0.38
	m	0.29 ± 0.19	0.22 ± 0.13
1	1	0.57	0.55
	2	0.25	0.30
	3	0.31	0.38
	4	0.46	0.55
	m	0.40 ± 0.15	0.45 ± 0.13
2	1	0.19	0.24
	2	0.21	0.38
	3	0.25	0.41
	4	0.28	0.41
	m	0.23 ± 0.04	0.36 ± 0.08
4	1	0.11	0.18
	2	0.11	0.27
	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 (10<sup>6</sup>/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 (10<sup>6</sup>/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<sup>1)</sup>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 ENX<sup>1)</sup> よりすぐれており, Ofloxacin (OFLX)<sup>1,2)</sup> 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)<sup>2)</sup> 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<sup>1)</sup>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.