

## 皮膚科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

小原 淳伸・赤木 理・神崎 寛子・金本昭紀子・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

(主任：野原 望教授)

新合成抗菌剤である NY-198 の皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1) 皮膚感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を NY-198, オフロキサシン (OFLX), ノルフロキサシン (NFLX) について調べた。MIC 分布のピークは NY-198 で  $0.78\mu\text{g/ml}$ , OFLX で  $0.39\mu\text{g/ml}$ , NFLX で  $1.56\mu\text{g/ml}$  であった。

2) ラットに NY-198 を  $20\text{mg/kg}$  経口投与し、皮膚内・血清中濃度を測定した。皮膚内、血清中濃度のピーク値は 2 時間後、30 分後であった。皮膚内濃度は内服 1 時間後より血清中濃度を上回った。

3) 19 例の急性皮膚感染症患者に NY-198 を経口投与した。有効率は 89.5% で副作用は 2 例に認められた (1 例は便秘, 1 例は食欲不振)。

これらの結果より、NY-198 は皮膚科領域の細菌感染症に有用な薬剤といえる。

NY-198 は北陸製薬株式会社で新規合成された経口抗菌剤で、その化学構造はキノロンカルボン酸を基本骨格に、1 位にエチル基、6 位および 8 位にフッ素原子ならびに 7 位に 3-メチルピペラジノ基を有する。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広範囲な抗菌スペクトルと、強い抗菌活性を有し、さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する<sup>1)</sup>。経口投与後の血中濃度も高く、組織移行も良好である<sup>2)</sup>。感染防御効果も他の新キノロン剤に比べ良好である。

今回、われわれは本剤の臨床分離 *Staphylococcus aureus* に対する感受性と、ヒトおよびラットへの皮膚内、血清中濃度を測定した。また本剤を皮膚細菌感染患者に使用し、その有効性、安全性を検討したので、以下にその結果を報告する。

## I 材料と方法

## 1. 感受性試験

当科において 1986 年 9 月から 1987 年 3 月に皮膚細菌感染病巣より分離された *S. aureus* 50 株に対する NY-198, ノルフロキサシン (NFLX), オフロキサシン (OFLX) の感受性を、日本化学療法学会標準法にて MIC を測定した (接種菌量は  $10^8\text{CFU/ml}$ )。

## 2. ヒトおよびラットの皮膚内、血清中濃度測定

本剤  $200\text{mg}$  を投与した 2 例の手術患者 (1 例はソケイリンパ節廓清, 他 1 例は足底悪性黒色腫広範囲切除) の

採取正常皮膚および血清を、北陸製薬㈱に依頼し、高速液体クロマトグラフィー法で薬剤濃度を測定した。

体重約  $200\text{g}$  のウイスター系雄ラットを 1 群 8 匹として NY-198  $20\text{mg/kg}$  を胃管にて経口投与し、投与後 30 分、60 分、120 分、240 分、360 分後にエーテル麻酔し、頸動脈より採血、屠殺後背部除毛皮膚を  $2\text{g}$  採取した。血液は  $3000\text{rpm}$ 、20 分で血清分離した。皮膚はハサミで細切後、 $2\text{ml}$  の  $1/15\text{M}$  Phosphate buffer (pH 7.0) を加え、ポリトロンホモジナイザーで磨砕し、 $2^\circ\text{C}$ 、 $10,000\text{rpm}$ 、30 分遠沈し上清を検体とした。

検量線は NY-198 の皮膚内濃度測定用に  $1/15\text{M}$  Phosphate buffer を、血清中濃度測定用にはラット血清を用いて希釈し、希釈系列を作成した。上記ラットからの検体および希釈系列を、検定菌 *Escherichia coli* Kp 株を用いて、薄層カップ法で bioassay を行なった。

## 3. 臨床症例の検討

19 例の皮膚細菌感染症を持つ、16 歳以上の患者に対して NY-198 を 1 日  $300\text{mg} \sim 600\text{mg}$  を 2 ~ 3 回分割経口投与した。投与期間は 3 日以上 14 日以内とした。原則として投与開始日、3 日目、5 日目、7 日目、10 日目、14 日目に自覚所見、副作用の有無を観察した。外科的処置は、細菌培養のための穿刺以外は行なわず、効果判定に影響を及ぼすと思われる他の抗菌剤、鎮痛剤等は併用しなかった。臨床効果は、投与終了時に主治医により著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効

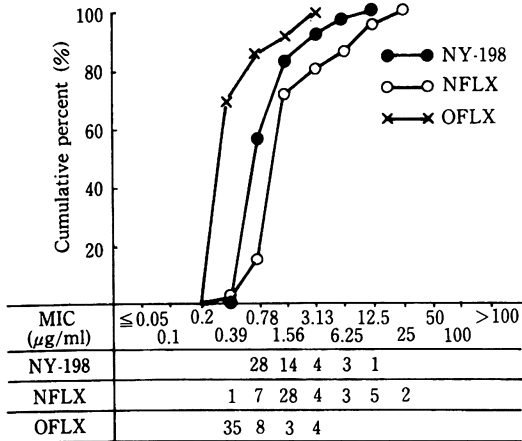


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (50 strains,  $10^6$  CFU/ml)

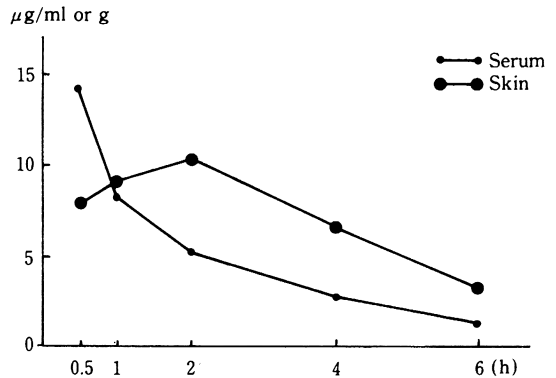


Fig. 2. Skin and serum levels of NY-198 in rats  
Male Wistar rats (n=8)  
NY-198 20mg/kg p. o.

Table 1. Skin and serum levels of NY-198 in humans

Case No.	Age/B.W. (kg)	Dose (mg)	Time (min)	Serum (μg/ml)	Skin (μg/g)	Region
1	73/56	200	180	—	3.42	inguinal
			240	1.41	—	—
2	71/50	200	120	0.06	0.04	foot

(Poor)の4段階で判定した。一応の基準として投与3日後に著明改善以上の効果がみられたものを著効、投与7日後に著明改善以上の効果がみられたものを有効、投与7日後以降にかなり改善以下の効果しかみられなかったものをやや有効、不変もしくは増悪を無効とした。原則として投与開始日、投与終了時に細菌培養を行ない、細菌学的効果を、消失、減少、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。各分離菌に対するNY-198のMICを測定した。また可能な場合、投与前と後の臨床検査を行った。

## II 結果

### 1. 感受性試験

当科で皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* 50株に対するNY-198, NFLX, OFLXのMICの累積百分率曲線をFig.1に示す。NY-198のMIC分布のピークは0.78μg/mlにあり、MIC<sub>90</sub>は3.13μg/mlでほとんどの株は0.78~1.56μg/mlに分布する。一方NFLX, OFLXはMIC分布のピークは、1.56μg/ml, 0.39μg/mlでMIC<sub>90</sub>

は12.5μg/ml, 1.56μg/mlであり、NY-198の抗菌力は、NFLXとOFLXの中間にある。

### 2. ヒトおよびラット皮膚内・血清中濃度

NY-198を200mg投与した手術患者の皮膚内・血清中濃度をTable 1に示す。投与2時間から4時間後に検体を採取した。症例2では2時間後の皮膚内濃度/血清中濃度比は0.67である。症例1は採取時間が異なるが、3時間後の皮膚内濃度は3.42μg/gと高濃度であった。Fig.2に本剤20mg/kg経口投与後のラット皮膚内、血清中濃度を示す。皮膚内濃度は2時間後に10.4μg/gのピークに達し、その後は緩徐に低下する。血清中濃度は30分で14.2μg/mlのピークに達しその後急速に低下する。1時間後より皮膚内濃度は血清中濃度を上回った。

### 3. 臨床成績

NY-198を投与した19症例の要約をTable 2に示す。感染症の種類は、毛囊炎3例、癰腫症1例、蜂窩織炎1例、感染性粉瘤5例、二次感染9例であった。臨床効果は著効8例、有効9例、やや有効2例で有効率(有効以上の効果を示したものの率)は89.5%(17/19)であっ

Table 2-1. Clinical summary of NY-198 treated patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organisms		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		Effect		Side-effects
				mg $\times$ times $\times$ days	Total (g)	Before	After	Before	After	Clinical	Bact.	
1	79	M	Folliculitis Xerosis senile	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.0	<i>S. aureus</i>	0.78	Excellent	Eliminated	—		
2	38	M	Folliculitis Pustular psoriasis	100 $\times$ 3 $\times$ 3	0.9	No growth	—	Excellent	Unknown	—		
3	31	F	Folliculitis	200 $\times$ 3 $\times$ 4	2.4	<i>S. epidermidis</i>	—	Excellent	Eliminated	—		
4	23	M	Furunculosis	200 $\times$ 2 $\times$ 12	4.8	<i>S. aureus</i>	0.39	Fair	Eliminated	—		
5	52	M	Phlegmon Psoriasis vulgaris	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	Not tested	—	Excellent	Unknown	—		
6	22	M	Infectious atheroma	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	No growth	—	Good	Unknown	—		
7	29	M	Infectious atheroma	100 $\times$ 3 $\times$ 8	2.2	No growth	—	Good	Unknown	—		
8	29	M	Infectious atheroma Psoriasis	200 $\times$ 2 $\times$ 8	3.2	<i>S. aureus</i>	0.78	Excellent	Eliminated	—		
9	37	F	Infectious atheroma Prurigo chronica	200 $\times$ 3 $\times$ 5	3.0	<i>S. aureus</i>	0.78	Good	Eliminated	—		
10	45	M	Infectious atheroma Diabetes melitus	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	<i>S. hominis</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.78 0.20	Excellent	Eliminated	—		

Table 2-2. Clinical summary of NY-198 treated patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organisms		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		Effect		Side-effects
				mg $\times$ times $\times$ days	Total (g)	Before	After	Before	After	Clinical	Bact.	
11	35	M	Secondary infection Klinefelter synd.	100 $\times$ 3 $\times$ 10	2.2	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.78 0.78	Fair	Unchanged	Constipation		
12	23	F	Secondary infection Acne vulgaris	100 $\times$ 3 $\times$ 7	2.1	<i>K. pneumoniae</i>	<0.013	Excellent	Eliminated	—		
13	58	M	Secondary infection Behçet disease	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	25 0.025	Good	Eliminated	—		
14	52	M	Secondary infection SCC	200 $\times$ 3 $\times$ 4	2.4	<i>S. aureus</i>	—	Good	Eliminated	—		
15	77	M	Secondary infection Eczema chronicum	200 $\times$ 3 $\times$ 12	7.2	<i>S. aureus</i> Yeast	0.39	Good	Eliminated	—		
16	76	F	Secondary infection	200 $\times$ 3 $\times$ 5	3.0	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	Eliminated	—		
17	64	F	Secondary infection Verruca vulgaris	200 $\times$ 3 $\times$ 3 ↓ 100 $\times$ 3 $\times$ 4	3.0	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	Eliminated	Appetiteless		
18	63	F	Secondary infection contact dermatitis	200 $\times$ 3 $\times$ 5	3.0	<i>S. aureus</i>	1.56	Excellent	Eliminated	—		
19	34	M	Secondary infection Eczema chronica	200 $\times$ 3 $\times$ 7	4.2	<i>S. haemolyticus</i>	0.78	Good	Eliminated	—		

Table 3-1. Laboratory findings of NY-198 treated patients

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)		Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )
								St.	Seg.			
1	Before	337	10.7	32.4	6600	4	0	1	37	49	9	27.2
	After	346	11.2	33.1	6600	6	0	9	36	43	6	15.6
2	Before	466	14.4	41.4	11400	1	0	20	47	26	6	25.4
	After	491	15.2	43.8	7200	3	0	5	48	37	7	32.1
3	Before	457	11.7	37.1	4600	0	1	5	55	34	5	20.5
	After	434	11.5	35.1	5300	1	1	0	49	40	1	20.1
6	Before	521	16.6	49.9	12400	0	0	7	71	14	8	46.1
	After	519	16.5	49.5	7000	2	0	2	68	18	10	37.3
8	Before	474	16.0	48.9	8500	2	0	5	59	24	10	41.1
	After	466	16.4	48.0	7100	2	0	17	51	24	6	46.7
10	Before	536	15.9		8000	1	0	12	29	53	5	33.7
	After	501	15.2		8600	1	0	3	37	48	11	28.9
11	Before	500	14.3	42.4	10500	3	1	6	50	31	8	32.1
	After	489	14.3	42.0	7600	4	2	8	36	39	11	29.6
12	Before	404	12.5	37.0	5600	3	2	1	68	17	9	23.5
	After	405	12.4	38.0	6300	1	0	2	76	17	4	22.2
14	Before	335	11.5	34.6	3300	4	7	7	53	29	0	8.3
	After	288	9.7	29.7	3200	2	0	4	60	17	17	10.7
15	Before	496	15.8	47.5	4700	1	0	0	54	33	12	16.1
	After	494	15.9	47.3	5200	0	1	1	53	36	9	15.6
17	Before	406	13.5	39.7	5800	4	0	1	40	47	8	10.9
	After	403	13.1	39.2	3700	5	1	15	34	38	7	10.7
18	Before	398	13.1	38.9	5200	1	0	2	72	21	4	18.7
	After	376	12.0	36.8	3400	4	2	3	60	28	3	18.8
19	Before	538	15.7	46.2	11300	0	0	2	58	31	9	16.8
	After	540	15.1	46.0	6900	2	1	13	41	36	8	15.0

Table 3-2. Laboratory findings of NY-198 treated patients

Case No.	Before or after treatment	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)
1	Before	16	8		1.09	15.1	1.11	143	3.7	104
	After	18	7		1.31	14.1	0.99	138	3.3	103
2	Before	26	49	92	0.36	16.1	0.76	139	4.0	103
	After	14	12	61	0.54	16.4	0.76	139	3.9	104
3	Before	13	7	36	0.61	13.3	0.67	140	4.0	105
	After	18	10	34	0.48	13.9	0.82	144	3.6	109
6	Before	15	12	59	0.55	6.7	0.8	140	4.1	103
	After	15	10	58	0.38	8.7	0.86	141	4.2	106
8	Before	58	55	84	1.03	7.3	0.66	141	4.2	104
	After	25	22	70	0.83	4.0	0.83	138	4.7	101
10	Before	95	151	96	0.37	21.1	0.84	140	4.2	104
	After	94	177	94	0.37	21.8	0.82	142	4.3	107
11	Before	31	46							
	After	26	32							
12	Before	15	10	46	0.52	17.6	0.62	141	4.1	105
	After	15	11	44	0.61	15.0	0.64	138	3.9	104
14	Before	14	14	47	0.44	11.0	0.97	144	3.5	108
	After	19	13	53	0.49	7.3	0.72	139	3.9	106
15	Before	45	51	64	0.94	18.7	0.96	136	4.1	102
	After	48	54	66	0.99	19.2	0.79	141	4.5	103
17	Before	55	36	138	1.0	12.1	0.58	145	3.6	108
	After	52	37	129	0.69	15.4	0.64	144	4.2	110
18	Before	28	14	65	0.79	15.8	0.56	139	3.9	104
	After	18	12	63	0.55	15.8	0.63	144	3.9	106
19	Before	17	32	63	0.79	16.4	0.92	139	3.8	100
	After	21	34	75	0.51	15.8	0.85	138	3.8	103

た。病巣より分離された菌は *S.aureus* 10株, *Staphylococcus* sp. 3株, *Klebsiella pneumoniae* 2株, *Enterococcus faecalis*, *Citrobacter freundii* 各1株であった。NY-198の各菌に対する MIC は, *E.faecalis* 以外は  $1.56\mu\text{g/ml}$  以下の良い抗菌力を示した。細菌学的効果は菌消失率93.3% (14/15)であった。

副作用は, 2例にみられ, 1例(症例11)は投与3日後に軽度の便秘が出現したが, 内服は継続しその3日後に症状は消失した。他の1例(症例17)は投与開始日より中等度の食欲不振がみられ減量し内服を継続したが, 症状は内服中止まで続いた。

臨床検査を施行した13例の検査値を Table 3 に示した。特に本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

### III 考 察

皮膚科領域の細菌感染病巣からの分離菌は *S.aureus* を中心とするグラム陽性球菌が主体である。最近, 各科で *S.aureus* の多剤耐性化が問題となってきているが, 皮膚科においてもその傾向がみられる<sup>2,3)</sup>。そこで, グラム陰性菌からグラム陽性球菌に強い抗菌力を持ち, 多剤耐性ブドウ球菌にも良い抗菌力を示し, 組織内移行の良いピリドンカルボン酸系抗菌剤が, 皮膚科においても有用な薬剤として注目されている<sup>4)</sup>。

新しい合成抗菌剤である NY-198も, 広い抗菌スペクトルを持ち, *S.aureus* に対しても強い抗菌力を持つ。NY-198の全国集計では *S.aureus* に対する MIC の分布のピークは  $0.78\mu\text{g/ml}$  で MIC<sub>90</sub> は  $3.13\mu\text{g/ml}$  にあり, 他抗菌剤との抗菌力比較では, OFLX よりやや劣り, NFLX とほぼ同等であった<sup>1)</sup>。われわれの行なった成績では, NY-198の抗菌力は同様であったが, 他合成抗菌剤との比較で OFLX より劣るが, NFLX より優れていた。

ラットを用いた皮膚への移行率も良好で, 皮膚内濃度は投与1時間後より血清中濃度を上回っており, 消退速度も緩徐であった。また, 成人男子における本剤の最高血中濃度 (Cmax) は  $1.89\mu\text{g/ml}$  で血中濃度・時間曲線下

面積 (AUC) は  $14.0\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  で, AUC は OFLX と近い値であるという<sup>5)</sup>。ヒト皮膚内濃度についてのデータでも比較的良好であると思われる<sup>1)</sup>。われわれの行なった2症例でも, 1例は3時間後の皮膚内濃度が  $3.42\mu\text{g/g}$  でおそらく血清中濃度と同等かそれ以上の移行を示していると思われた。もう1例は2時間後の皮膚内濃度は  $0.04\mu\text{g/g}$  とやや低いが, 血清中濃度との比率では  $0.67 (0.04/0.06)$  で, 通常の抗菌剤で血清濃度の  $1/3 \sim 1/4$  が皮膚内濃度であることを考えれば, これも皮膚への移行は良好といえる。

19例の皮膚細菌感染症患者に NY-198を1日300mg~600mg投与したが, その有効率は89.5%と高かった。やや有効にとどまった2例のうち1例(症例11)は慢性湿疹の二次感染であり宿主側に治癒を遅延させる要因があったと思われる。投与後3日から5日に経過を観察したほとんどの症例で臨床症状の著明な改善がみられており, 本剤の切れ味の良さを示している。

副作用は便秘と食欲不振がみられたが, 投薬を中止するほどのものではなかった。本系の薬剤は, 中枢神経障害, 日光過敏症, 薬剤相互作用等の問題がとりざたされているが, 本剤についても注意が必要と思われる。

以上より, 新しい合成抗菌剤である NY-198は皮膚細菌感染症に対し, 有用な薬剤と思われる。

### 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(3), NY-198. 盛岡, 1987
- 2) 松本謙一, 服部邦之: 富山市民病院皮膚科における分離細菌, 特にグラム陽性菌の種類およびブ菌の薬剤感受性について。皮膚科の臨床 27: 291~296, 1985
- 3) 荒田次郎, 山本康生, 池田政身: 皮膚科領域の抗生物質療法。皮膚病診療 8: 918~923, 1986
- 4) 高橋 久, 小澄法夫, 星野 学, 埴伸太郎: DL-8280の皮膚感染症に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 975~979, 1984
- 5) 嶋田甚五郎: 今後の新キノロン剤の方向。化学療法の領域 3: 536~547, 1987

## THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF NY-198 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

ATSUNOBU OHARA, OSAMU AKAGI, HIROKO KANZAKI, AKIKO KANAMOTO  
and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology (Director: Prof. NOZOMI NOHARA) ,  
Okayama University Medical School, Okayama

We evaluated a new synthetic antibacterial agent, NY-198, in fundamental and clinical studies. Results are as follows.

1. We examined the minimum inhibitory concentrations (MICs) of NY-198, ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX) against *Staphylococcus aureus* isolated from infectious skin lesions. The peaks of MIC distribution were 0.78  $\mu\text{g/ml}$  in NY-198, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  in OFLX and 1.56  $\mu\text{g/ml}$  in NFLX.

2. We gave 20 mg/kg of NY-198 orally to male Wistar rats and measured the concentrations in skin and serum. Peak concentrations were obtained after 2 h in skin and 30 min in serum. The value of concentrations at 1, 4 and 6 h after administration in skin were higher than in serum.

3. We administered NY-198 orally to 19 patients with acute skin infection. The efficacy rate was 89.5%. Adverse reactions were observed in two patients (constipation 1, loss of appetite 1).

These data show that NY-198 is useful against dermatological infections.