

## 皮膚科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

山本康生・玉木宏幸・池田政身・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室

ピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である NY-198 を皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 51 株の MIC を NY-198, norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) について、 $10^6$ /ml 接種で測定した。いずれも同様のパターンを示し、NY-198 では 0.39 から 6.25 に分布しピークは 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。NFLX, ENX ではピークは 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , OFLX, CPFX ではピークは 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

2) ラットに NY-198 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 5.00, 8.84, 6.32, 2.58  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 3.92, 6.82, 4.85, 3.31  $\mu\text{g}/\text{g}$  (湿重量) ( $n=5$ ) であった。

3) 当科を訪れた皮膚感染症 9 例に NY-198 を使用した。著効 2 例, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。副作用として, 光線過敏症, 軟便, 船酔い感が各 1 例でみられた。6 例で行なった臨床検査において, 本剤によると思われる異常変動はなかった。

NY-198 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広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 実験的マウス感染症に対する感染防御効果では同系統の薬剤に比較して優れているとされている<sup>1)</sup>。今回, 皮膚科領域での検討を行なう機会を得たので以下に報告する。

## I 材料と方法

1) 皮膚感染病巣より分離された *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力: 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 *S. aureus* 51 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 NY-198, norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) について測定した。増菌用培地として Mueller Hinton broth (BBL), 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なった。

2) ラットにおける NY-198 の血清内, 皮膚内濃度の比較: 200g 前後のウィスター系雄ラットの胃内に, NY-198 (20mg/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 時間に, 各時間 5 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, PBS 2 倍量 (V/W) を加えて, Polytron 高速ホモジナイザーによりホモジナイズし, 1 時間静置した後, 4°C, 10,000rpm, 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。*Escherichia coli* NIHJ JC-2 株を検定菌とし, 薄層カップ法にて測定した。標準液は PBS にて希釈した。

3) 臨床検討: 高知医科大学皮膚科にて経験した皮膚感染症 9 例, すなわち, 二次感染 3 例, 感染性粉瘤 2 例, 癬, 膿痂疹, リンパ節炎, 急性爪囲炎各 1 例に使用した。1 日使用量は 1 例で 200mg 2 分服, 2 例で 300mg, 6 例で 600mg 3 分服であった。効果判定は, 判定基準に基づいて担当医の主観的判断によりなされた。判定基準として, 急性経過を原則とする膿皮症では, 5 日目までに治癒, 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を除く) までに治癒, 著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。慢性経過を原則とする膿皮症では, 7 日目までに治癒, 著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 14 日目までに治癒, 著明改善を有効, 改善をやや有効, それ以外を無効とした。

## II 結 果

1) 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する抗菌力: Table 1 に NY-198, NFLX, ENX, OFLX, CPFY の MIC ( $10^6$ /ml 接種) を示す。各薬剤とも同様の分布パターンを示す。NY-198 は 0.39 から 6.25  $\mu$ g/ml に分布しピークは 0.78  $\mu$ g/ml であった。NFLX, ENX ではピークは 1.56  $\mu$ g/ml, OFLX, CPFY ではピークは 0.39  $\mu$ g/ml であった。

2) ラットにおける NY-198 の血清内, 皮膚内濃度の比較: Fig. 1, Table 2 に示す。30分, 1, 2, 4 時間後の血清内濃度は 5 匹平均でそれぞれ, 5.00, 8.84, 6.32, 2.58  $\mu$ g/ml, 皮膚内濃度は 3.92, 6.82, 4.85, 3.31  $\mu$ g/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 3 に示す。9 例に使用し, 著効 2 例, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。副作用として, 光線過敏症, 軟便, 船酔い感が各 1 例のみ

られた。6 例で行なった臨床検査において, 本剤によると思われる異常変動はみられなかった。

## III 考 按

NY-198 の *S. aureus* に対する MIC ( $10^6$ /ml 接種) は, ニューキノロン系抗菌剤の中では, OFLX  $\geq$  CPFY > NY-198 > ENX  $\geq$  NFLX と位置づけられる。この傾向は全国集計<sup>1)</sup>においても同様である。

NY-198 をラットに 20mg/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 8.84  $\mu$ g/ml, 6.82  $\mu$ g/g で血清内濃度に対する皮膚内濃度の比 (皮膚移行率) (ピーク時) は 0.77 であった。OFLX, CPFY 20mg/kg 投与の皮膚移行率は各 0.77 (皮膚外濃度 2.61  $\mu$ g/g)<sup>2)</sup>, 1.13 (皮膚内濃度 0.45  $\mu$ g/g)<sup>3)</sup> であり, 皮膚内濃度, 皮膚移行率からみると, NY-198 は 3 剤の中で最も皮膚内動態が優れている。NY-198 研究会の全国集計<sup>1)</sup>では健常成人で本剤 100mg 空腹時 1 回内服後の血中濃度のピークは 1 時間後で 1.27  $\mu$ g/ml, 200mg 内服で

Table 1. MIC against *S. aureus* (51 strains) from infectious skin lesions ( $10^6$ /ml)

	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 $\leq$	$\mu$ g/ml
NY-198				2	32	11	5	1					
NFLX					4	29	4	10	1	3			
ENX					6	28	8	6	3				
OFLX			2	28	17	4							
CPFY			3	24	11	11	2						

Table 2. Serum and skin levels of NY-198 after oral administration to rats (n=5, 20 mg/kg)

	No.	1 / 2	1	2	4 h
Serum ( $\mu$ g/ml)	1	5.58	8.15	9.25	2.58
	2	4.30	9.25	6.30	3.80
	3	3.80	8.15	5.58	2.27
	4	6.30	10.50	5.58	2.00
	5	ND	8.15	4.90	2.27
	M $\pm$ S D		5.00 $\pm$ 0.99	8.84 $\pm$ 0.93	6.32 $\pm$ 1.53
Skin ( $\mu$ g/g)	1	3.50	5.86	4.00	2.40
	2	3.50	6.70	4.00	5.16
	3	3.50	5.86	4.54	3.10
	4	5.16	9.00	5.86	3.50
	5	ND	6.70	5.86	2.40
	M $\pm$ S D		3.92 $\pm$ 0.72	6.82 $\pm$ 1.15	4.85 $\pm$ 0.85

ND : not done

Table 3. Clinical summary

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg×day)	Organism	MIC	Clinical result	Side-effects	Laboratory data
1	72	M	Furuncle	200×6	<i>S. aureus</i>		Good	Loose stool	Normal
2	61	M	Lymphadenitis	600×6	ND		Good	Photosensitive dermatosis	Normal
3	19	F	Acute paronychia	300×8	Yeast		Excellent	(-)	ND
4	24	M	Impetigo	600×6	<i>S. xylosus</i>	1.56	Good	(-)	Normal
5	19	M	Infectious atheroma	600×5	<i>S. haemolyticus</i>	0.78	Fair	(-)	ND
6	45	M	Infectious atheroma	600×7	<i>S. epidermidis</i>	3.13	Good	(-)	Normal
7	75	F	Secondary infection	600×12	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	(-)	Normal
8	53	F	Secondary infection	300×5	<i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>		Poor	Feeling of seasickness	ND
9	34	F	Secondary infection	600×5	<i>S. aureus</i>	1.56	Excellent	(-)	Normal

ND : not done

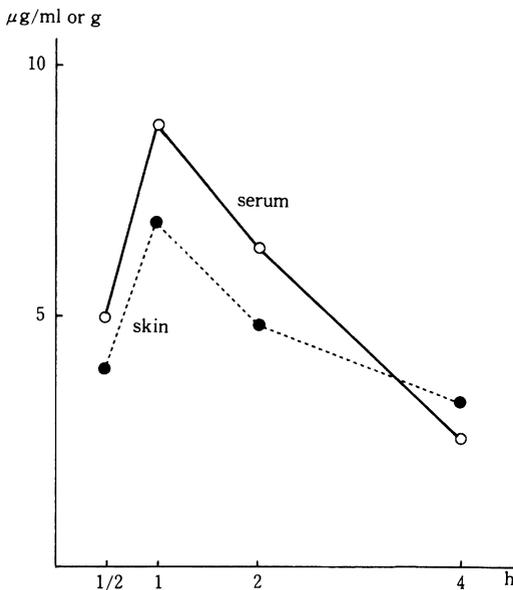


Fig. 1. Serum and skin levels of NY-198 after oral administration to rats (n=5, 20mg/kg)

は同じく1.69µg/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100mg内服で1.05µg/g, 200mg内服で1.30µg/gとなり、本剤の *S. aureus* に対する MIC の分布と炎症部位では正常皮膚への移行より優れている<sup>2)</sup>点を考えあわせると、本剤200mg内服で皮膚感染病巣へ十分量が移行するものと考えられる。

臨床成績は、9例中著効2例、有効5例で有効以上7

例(78%)であった。症例数が少ないので断定的なことはいえないが、本剤の MIC 分布と皮膚移行率との結果をおおむね反映していると思われる。

副作用として、軟便、光線過敏症、船酔い感が各1例に認められた。最近、ENXによる光線過敏症の報告<sup>4,5)</sup>が散見される。症例2での光線過敏症はひやけ症状であり、詳細な検索はできていないが、光毒性が考えられた。松井<sup>4)</sup>は ENX による光線過敏症の3例を報告し、光毒性反応による機序を推定している。一方、杉浦ら<sup>5)</sup>は ENX の光線過敏型薬疹において、皮疹の分布、光内服試験、初回曝露後の潜伏期の存在より光アレルギー性と診断している。また、nalidixic acid, piromidic acid, pipemidic acid, NFLX, OFLX, cinoxacin, ENX の光貼布試験全てで陽性反応を示したことより、ピリドンカルボン酸基に光アレルギーの原因があると推測している<sup>5)</sup>。

船酔い感の出現した症例8は消炎鎮痛剤の併用はしていないが頭蓋骨の骨髓炎があり骨の一部の欠損がみられた症例である。内服中止し消失した。

NY-198を含め、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の治療域と中毒域とは近接しており、使用に際しては過量投与とならないように注意する必要がある。本剤においても、皮膚内移行、MIC とから考えて1日使用量としては600mgまでが望ましいと思われる。

## 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) 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
- 3) 山本康生, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域における BAYo 9867 (シプロフロキサシン) の基礎的・臨床的 検討。Chemotherapy 33 (S-7) : 966~969, 1985
- 4) 松井千尋: エノキサシンによる光線過敏症の3例。日 皮会誌 97 : 629, 1987
- 5) 杉浦功人, 鶴田京子, 野田浩子, 森田清嗣, 梅村芳樹 : エノキサシンによる光線過敏型薬疹。皮膚臨床 29 : 151~154, 1987

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198 IN DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, HIROYUKI TAMAKI, MASAMI IKEDA and JIRO ARATA

Department of Dermatology, Kochi Medical School, Kochi

1) MICs ( $10^6$ /ml) of NY-198, NFLX, ENX, OFLX and CPFY were determined against 51 strains of *S. aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs of NY-198 were  $0.78 \mu\text{g/ml}$  in 32 strains, whereas MICs of NFLX were  $1.56 \mu\text{g/ml}$  in 29 strains, MICs of ENX were  $1.56 \mu\text{g/ml}$  in 28 strains, MICs of OFLX were  $0.39 \mu\text{g/ml}$  in 28 strains and MICs of CPFY were  $0.39 \mu\text{g/ml}$  in 24 strains.

2) Serum and skin levels of NY-198 after oral administration (20mg/kg) were determined in rats. Serum levels were 5.00, 8.84, 6.32 and  $2.58 \mu\text{g/ml}$ , and the corresponding skin levels 3.92, 6.82, 4.85 and  $3.31 \mu\text{g/g}$  (wet skin) at 0.5, 1, 2 and 4 h after administration, respectively (n=5).

3) NY-198 was used clinically in 9 cases of skin infection and the following results obtained: excellent 2, good 5, fair 1 and poor 1. As to side-effects of the drug, loose stool in 1 case, photosensitive dermatosis in 1 case and feeling of seasickness in 1 case, were observed. Laboratory data were normal in all 6 cases.