

## 皮膚科領域における sparfloxacin の基礎的検討

秋山尚範・鳥越利加子・山田 琢・阿部能子  
金本昭紀子・下江敬生・神崎寛子・荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科学教室\*

(主任：荒田次郎教授)

新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である sparfloxacin を皮膚科的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌に対する sparfloxacin (SPFX), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) の MIC を  $10^6$  cells/ml にて測定した。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 28 株に対する各薬剤のピークは、SPFX では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  (7 株),  $0.2 \mu\text{g/ml}$  (7 株) に、OFLX では  $3.13 \mu\text{g/ml}$  (10 株) に見られたが、NFLX ではピークを示さず分散する傾向を示した。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) 82 株に対する各薬剤のピークは、SPFX では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  (42 株), OFLX では  $0.39 \mu\text{g/ml}$  (52 株), NFLX では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  (38 株) に見られた。

2) ラットに SPFX 20 mg/kg を内服させた場合の 30 分, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間後の血清内, 皮膚内濃度は各々 1.27, 2.31, 1.49, 0.97, 1.30, 0.21, 0.25  $\mu\text{g/ml}$ , 1.25, 2.04, 2.32, 2.35, 2.85, 0.69, 0.66  $\mu\text{g/g}$  (湿重量) であった。

3) ヒトに SPFX を 200 mg 内服させた場合の血清に対する皮膚濃度の比は 1.44 (N=12) であった。

**Key words :** Sparfloxacin, Dermatology, MIC, Skin level

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬㈱総合研究所で開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤は、グラム陽性菌、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、SPFX について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。

## I. 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抗菌力測定

1989年4月から1990年4月に当科にて分離した黄色ブドウ球菌 110 株を使用し、SPFX, ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を  $10^6$  cells/ml にて日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> に準じて測定した。

2. ラットにおける SPFX の血清内, 皮膚内濃度の比較

200 g 前後のウィスター系雄ラットに胃管にて sparfloxacin を 20 mg/kg 投与し、経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投薬 30 分後, 1, 2, 4,

6, 12, 24 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。血液は血清分離し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後、湿重量として 1 g 測定し、細切した。1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を 2 ml 加えて Polytron ホモジュナイザーによりホモジュナイズし、85°C, 15 分間加熱後、室温にて、3,500 rpm, 15 分間遠沈し、上清を被験液とした。*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とするアガーウェル法にて測定した。バイオアッセイ法による測定は大日本製薬㈱総合研究所にて行った。

3. ヒトにおける SPFX の血清内, 皮膚内濃度の比較  
手術目的で入院し、本剤投与の同意を得た患者 12 例に術前に SPFX を 1 回 200 mg 投与した。本剤投与 2~25 時間後に採血および採血した。皮膚は皮下組織をはさみで除去し被験体とした。血液は採血後、血清分離し被験液とした。測定は前項と同様に処理し *E. coli* Kp 株を検定菌とするアガーウェル法にて行った。

## 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

\*〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Organism	Agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
MRSA (28)	sparfloxacin	3	7	7	5	3			1	1	1			
	ofloxacin			1	5	3	5	10	1	1		1	1	
	norfloxacin				3	3	4	3	5	4	3		1	2
MSSA (82)	sparfloxacin	7	42	28	2	1			1	1				
	ofloxacin		2	4	52	21			1	2				
	norfloxacin			7	17	38	9	5	3	1	2			

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (methicillin MIC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ )

MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (methicillin MIC  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ )

Table 2. Skin and serum concentrations of sparfloxacin after oral administration to rats (dose 20mg/kg)

	Case no.	Time (h)						
		0.5	1	2	4	6	12	24
Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	0.374	2.14	1.38	0.94	1.20	0.25	0.15
	2	0.053	4.19	1.62	1.23	1.19	0.18	0.48
	3	3.28	1.0	1.43	0.81	2.14	0.11	0.13
	4	1.39	1.9	1.51	0.88	0.67	0.31	0.22
Mean $\pm$ S.D.		1.27 $\pm$ 1.45	2.31 $\pm$ 1.35	1.49 $\pm$ 0.10	0.97 $\pm$ 0.18	1.30 $\pm$ 0.61	0.21 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.16
Skin ( $\mu\text{g/g}$ )	1	0.22	3.60	2.33	2.05	3.36	0.48	0.55
	2	0.04	2.17	2.57	3.52	3.04	1.00	0.94
	3	3.22	0.69	2.15	2.11	3.42	0.51	0.41
	4	1.53	1.70	2.23	1.70	1.59	0.75	0.73
Mean $\pm$ S.D.		1.25 $\pm$ 1.47	2.04 $\pm$ 1.21	2.32 $\pm$ 0.18	2.35 $\pm$ 0.80	2.85 $\pm$ 0.86	0.69 $\pm$ 0.24	0.66 $\pm$ 0.23
Ratio (skin/serum)		0.98	0.88	1.56	2.42	2.19	3.29	2.64

### する MIC の分布

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA : メチシリンに対する MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上のもの) 28 株とメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA : メチシリンに対する MIC が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下のもの) 82 株に分類して Table 1 に SPFX, OFLX, NFLX の MIC を示す。MRSA では各薬剤のピークは SPFX では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  (7 株),  $0.2 \mu\text{g/ml}$  (7 株) に, OFLX では  $3.13 \mu\text{g/ml}$  (10 株) に見られたが, NFLX ではピークを示さず分散する傾向を示した。MSSA では各薬剤のピークは SPFX では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  (42 株), OFLX では  $0.39 \mu\text{g/ml}$  (52 株), NFLX では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  (38 株) に見られた。

### 2. ラットにおける SPFX の血清内, 皮膚内濃度の比較

Table 2 に示す。SPFX 投与 30 分後, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間後の血清内濃度は平均でそれぞれ 1.27, 2.31, 1.49, 0.97, 1.30, 0.21,  $0.25 \mu\text{g/ml}$ 。皮膚内濃度は 1.25, 2.04, 2.32, 2.35, 2.85, 0.69,  $0.66 \mu\text{g/g}$  (湿重量) でありピークは血清内濃度は 1 時間後, 皮膚内濃度は 6 時間後に見られた。

### 3. ヒトにおける SPFX の血清内, 皮膚内濃度の比較

Table 3 に示す。血清内濃度に対する皮膚内濃度の比 (皮膚移行率) は 0.57 ないし 4.00, 平均 1.44 であった。

Table 3. Skin and serum concentrations of sparfloxacin in patients on skin surgery (dose 200mg)

	Case no.	Time (h)						
		2	3.5	4	6	7	24	25
$\frac{\text{Skin}(\mu\text{g/g})}{\text{Serum}(\mu\text{g/ml})}$ $\left(\frac{\text{Ratio}}{\text{skin/serum}}\right)$	1	$\frac{0.77}{0.64}$ (1.20)						
	2		$\frac{0.12}{0.21}$ (0.57)					
	3			$\frac{0.62}{0.96}$ (0.65)				
	4				$\frac{0.89}{0.72}$ (1.24)			
	5				$\frac{0.67}{0.84}$ (0.80)			
	6				$\frac{0.66}{0.75}$ (0.88)			
	7				$\frac{0.79}{0.99}$ (0.80)			
	8				$\frac{1.62}{1.01}$ (1.60)			
	9				$\frac{1.20}{0.61}$ (1.97)			
	10					$\frac{0.75}{0.67}$ (1.12)		
	11						$\frac{0.84}{0.21}$ (4.00)	
	12							$\frac{1.23}{0.51}$ (2.41)

### Ⅲ. 考 按

皮膚科領域感染症でも近年、MRSA の増加<sup>4)</sup>が問題となっており、我々が今日使用可能な薬剤中に MRSA 感染症の切り札となる薬剤はない状態である。SPFX の MRSA に対する抗菌力は、OFLX より 3 管ほど優れており、MRSA の約 90% は本剤に対し 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示しており、本剤は十分 MRSA 治療として使用可能な薬剤であることが判明した。

ラットに本剤 20 mg/kg 内服投与後の血清内濃度のピークは 1 時間後に、皮膚内濃度のピークは 6 時間後に見られた。血清内濃度ピーク時の血清内濃度に対する、皮膚内濃度ピーク時の皮膚内濃度の比は 1.23 であった。ラットに OFLX 20 mg/kg 内服投与時の血清内濃度、皮膚内濃度のピークはともに 30 分後に見られ、ピーク時の血清内濃度に対する皮膚内濃度の比は 0.77

であった<sup>4)</sup>。本剤の皮膚内移行の良好なことがうかがわれた。

本剤をヒトに 200 mg 1 回内服投与後の皮膚内濃度は 24、25 時間後で 0.84  $\mu\text{g/g}$ 、1.23  $\mu\text{g/g}$  であり同時の皮膚移行率は 4.00、2.41 であり、本剤は長時間にわたり皮膚内移行が良好なことが判明した。

以上のごとく本剤は MRSA に対しても抗菌力の優れた皮膚内移行の極めて良好な薬剤であり、皮膚科領域感染症の治療剤として十分期待できるものと考えられる。

### 文 献

- 1) 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム(2), Sparfloxacin (AT-4140), 1990, 岐阜
- 2) MIC 測定法委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC)

- 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76  
~79, 1981
- 3) 秋山尚範, 山田 琢, 下江敬生, 神崎寛子, 荒田  
次郎, 梅村茂夫: 皮膚科領域における多剤耐性黄  
色ブドウ球菌の現況について。Chemotherapy  
38 : 9~20, 1990
- 4) 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, 臨牀的検討。Chemo-  
therapy 32 : 997~1000, 1984

## SPARFLOXACIN IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

Hisanori Akiyama, Rikako Torigoe, Taku Yamada, Yoshiko Abe,  
Akiko Kanamoto, Keisei Shimoe, Hiroko Kanzaki and Jirô Arata  
Department of Dermatology, Okayama University Medical School  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

1) Minimum inhibitory concentrations (MICs)(inoculum  $10^6$  cells/ml) of sparfloxacin (SPFX), ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX) were determined against 110 isolates of *Staphylococcus aureus* from skin and skin structure infections. In methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, 28 isolates), SPFX showed a peak of MIC distribution at 0.1  $\mu$ g/ml and 0.2  $\mu$ g/ml, OFLX at 3.13  $\mu$ g/ml, and NFLX showed no peak of MIC distribution.

2) Serum and skin levels of SPFX after oral administration (20 mg/kg) were determined in rats. Mean serum levels were 1.27, 2.31, 1.49, 0.97, 1.30, 0.21, and 0.25  $\mu$ g/ml, and the corresponding skin levels were 1.25, 2.04, 2.32, 2.35, 2.85, 0.69, and 0.66  $\mu$ g/g (wet skin weight) at 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, and 24 hours after administration, respectively.

3) Serum and skin levels of SPFX after oral administration (200 mg) were determined in patients. The ratio of skin / serum levels was 1.44 (n=12).