

9, 3''-di-O-acetyl midecamycin (MOM) の皮膚科領域における基礎的、臨床的研究

洲 脇 正 雄・柏 尚 裕・山 本 康 生
池 田 政 身・荒 田 次 郎・野 原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

(主任：野原 望教授)

(昭和 55 年 6 月 17 日受付)

皮膚科領域において Midecamycin の新しい誘導体 9, 3''-di-O-acetyl midecamycin (MOM) について検討した。

1) 膿皮症から得られた Coagulase 陽性ブ菌 48 株, Coagulase 陰性ブ菌 23 株に対する MOM の抗菌力を検討した結果, 両菌に対しほぼ同等の抗菌力を示し MIC の分布は 2 峰性で, 多くは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌は, Coagulase 陽性ブ菌で 8 株 (16.7%), 陰性ブ菌で 2 株 (8.7%) であった。

2) ラットに MOM を 200 mg/kg の投与量を空腹時に胃内投与し, 経時的に血清中および皮内濃度を検討した。血清中濃度は投与後 4~6 時間でピークに達し投与後 4 時間値は 4.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。皮内濃度は血清中濃度とほぼ平行して上昇し皮膚への移行性は良好であった。

臨床応用として膿皮症 21 例に使用し 13 例に有効例を認めた。副作用として 1 例に軽度の上腹部痛を認めた。

Midecamycin の誘導体である新マクロライド系抗生物質である 9, 3''-di-O-acetyl midecamycin (以下 MOM と略称) を皮膚科領域において使用する機会を得たので臨床成績, 基礎的実験成績について検討した。

I. 方法と材料

1. 試験管内抗菌力：当科外来の膿皮症から採取した Coagulase 陽性ブ菌 48 株, 陰性ブ菌 23 株に対する MOM の抗菌力を化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて平板希釈法で検索した。菌はトリプトソーヤブイオン (ニッスイ) に 24 時間培養したもの 1 白金耳を割線塗抹し, 24 時間後に判定した。培地はハートインフュージョン寒天培地 (ニッサン) を用い, 希釈は 100 $\mu\text{g/ml}$ からの倍々希釈により 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までとした。

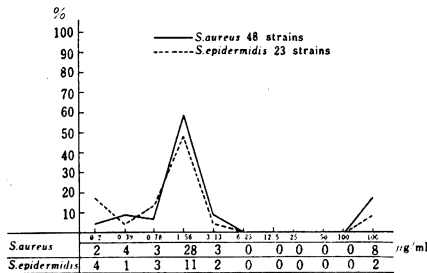
2. ラットにおける血清中濃度と皮内濃度：MOM 非晶体を乳鉢にとり懸濁液 (0.5%, TC-5) を少量加えて充分練合しその後 100 mg/ml とした。Wistar 系ラット (雄 200 g 前後) を用い, 空腹時に 200 mg/kg の投与量で注射針型金属カテーテルで胃内に投与した。4 匹 1 群として, 1, 2, 4, 6 時間後にエーテル麻酔後採血し, 同時に剃毛した背皮を採取した。血清を分離後 0.1M リン酸バッファー (pH 8.0) で倍量として試料とした。背皮は皮下組織を可能なかぎり除去した後, 細切し 2 倍量

(V/W) の上記緩衝液中に浮遊, ホモジネート後, 遠沈し上清を試料とした。標準曲線は MOM (800 μg 力価) を 20 ml の Methanol で溶解したものを攪拌しながら蒸留水を加えて全量を 100 ml (8 $\mu\text{g/ml}$) としたものを原液とし 4, 2, 1, 0.5, 0.25 $\mu\text{g/ml}$ の希釈段階を上記緩衝液を用いて作成した。測定は薄層カップ法により, 検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を使用, 培地は Mycin assay agar (共栄製薬) を用いた。皮内濃度は材料としたものと皮膚の単位重量あたりに換算して表わした。

3. 臨床成績：昭和 54 年 4 月から 55 年 2 月までに岡大皮膚科外来および入院の 16 才以上にみられた皮膚, 軟部組織感染症を対象とした。内分けは癩 6 例, 毛包炎 6 例, 膿瘍 2 例, 感染粉瘤 7 例の計 21 例であった。投与方法は MOM 100 mg 錠, 4 錠 4 分服, または 6 錠 3 分服を 1 日量とした。投与期間は 7 日間を原則とし, 臨床効果の判定には疼痛, 発赤, 浮腫範囲, 排膿等を基準とし, 5 日目までに著明改善のみられたもの著効, 改善のみられたもの有効, 7 日目までに改善のみられたものやや有効, 不変または悪化したものを無効とした。

II. 結果

1. Coagulase 陽性ブ菌 (黄色ブ菌), Coagulase 陰性ブ菌 (表皮ブ菌) に対する抗菌力 (Fig. 1)：黄色ブ

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* and *S. epidermidis*Table 1 Serum and skin levels of MOM after oral administration of 200 mg/kg in rats
Test organism: *Micrococcus luteus* ATCC9341

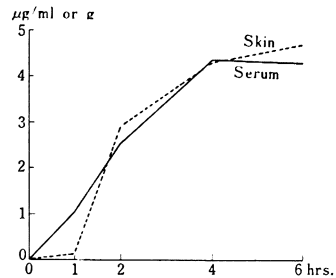
		1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs
Serum (µg/ml)	1	1.12	1.23	5.06	5.20
	2	0.62	3.98	2.50	4.12
	3	1.29	2.38	4.77	4.42
	4		2.53	5.23	3.63
	m	1.01 ±0.34	2.53 ±1.12	4.39 ±1.27	4.34 ±0.65
Skin (µg/g)	1	0.25	2.21	5.06	4.60
	2			2.08	4.70
	3		1.86	4.60	5.06
	4	0.10	4.70	5.80	4.60
	m	0.17 ±0.10	2.92 ±1.54	4.38 ±1.61	4.74 ±0.21

菌、表皮菌に対しほぼ同等の抗菌力を示し、2峰性で両菌のMICのピークは1.56 µg/mlにあり、大多数の菌が3.13 µg/mlまでで発育阻止された。MIC 100 µg/ml以上の高度耐性菌は黄色ブドウ球菌では48株中8株、表皮菌では23株中2株であった。

2. ラットにおける血清中濃度と皮内濃度：ラットにMOMを体重あたり200 mg/kgの投与量で経口投与後の血清中濃度と皮内濃度について、経時的に測定した結果をTable 1とFig. 2に掲げる。平均値でみると1時間値血清1.01 µg/ml、皮膚0.17 µg/g、2時間値血清2.53 µg/ml、皮膚2.92 µg/g、4時間値血清4.39 µg/ml、皮膚4.38 µg/g、6時間値血清4.34 µg/ml、皮膚4.74 µg/gで皮内濃度は2時間で血清中濃度に達し、4時間でピークに達した後6時間目においても血清、皮膚にかなりの量が残存し、顕著な遅延効果が認められた。

3. 臨床成績 (Table 2)：疾患別に臨床効果を検討すると、癬または癬腫症に対しては6例中著効(excellent)3例、やや有効(fair)2例、無効(poor)1例、毛包炎

Fig. 2 Serum and skin levels of MOM after oral administration of 200 mg/kg in rats (n=4)



6例では著効2例、有効(good)2例、やや有効2例、膿瘍2例では有効1例、やや有効1例、感染粉瘤7例では著効3例、有効2例、やや有効2例であり、全体では21例中、著効8例、有効5例、やや有効7例、無効1例となった。有効率は61.9%であった。副作用として1例に上腹部に鈍痛がみられたが、程度は軽く本剤の投与を中止するにはいたらなかった。投薬前後に施行し得た臨床検査成績については、生理的な変動の幅を越えた例は認められなかった。

III. 考按と総括

MOMはMacrolide系抗生物質Midecamycin(以下、Mdmと略称)の誘導体9,3''-di-O-acetyl midecamycinであり、その抗菌スペクトルはMdmのそれと同等である。

われわれは最近、膿皮症から分離したCoagulase陽性菌に対するMOMの抗菌力を検討した結果、MICの分布は1.56 µg/mlにピーク分布を持つ2峰性の分布を示した(Fig. 1)。これはMdmのCoagulase陽性菌に対する1973年の小池ら¹⁾の成績とはほぼ一致している。感受性菌であればCoagulase陽性菌に対してはEMがMacrolide系抗生剤の中で、最も抗菌力が強いが、EMに対する耐性菌はMacrolide系抗生剤の中では高い²⁾のに対し、Mdmは耐性非誘導の抗生剤とされ、実際にMIC 100 µg/ml以上の高度耐性株は小池ら¹⁾の成績では14株/96株中(14.5%)であったのに対し、われわれの成績では8株/48株(16.7%)と耐性菌の増加は少ない。

ラットにおける血清中および皮内濃度の検討では結果(Table 1, Fig. 2)に示したように、血清中濃度とほぼ同等の皮内濃度が得られ、一般に組織内濃度が高いとされているMacrolide系抗生剤の特徴を有している。血清中濃度と比較して皮内濃度の成績が良すぎるきらいがあるが、これはラットではesterase活性が高く、血清

Table 2 Clinical use of MOM in dermatology

Age	Sex	Diagnosis (site)	Dosis	Organism	Incision	Response	Side effect	
1	34	♂	Abscess (face)	400 mg/day, 14 days	Unknown		good	None
2	40	♀	Infectious atheroma (lt. sole)	600 mg/day, 7 days	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(+)	fair GOT 17→16 GPT 10→9 BUN 7→10	None
3	33	♂	Furuncle (rt. hand)	400 mg/day, 34 days	<i>Staphylococcus aureus</i>		fair GOT 18→18 GPT 15→6 Al-p 1.3→1.5 WBC 3,900 →3,500	None
4	48	♂	Infectious atheroma (lt. forearm)	400 mg/day, 5 days	Unknown	(+)	good	None
5	59	♀	Abscess (lt. forearm)	400 mg/day, 8 days	<i>Streptococcus faecalis</i>	(+)	fair WBC 12,100 →11,900 GOT 20→16 GPT 13→6 BUN 11→14	None
6	64	♂	Folliculitis (lt. lower leg)	400 mg/day, 6 days	<i>Staphylococcus aureus</i>		good WBC 6,600 →7,400 BUN 14→16 GOT 25→25 GPT 24→19	None
7	52	♂	Furuncle (face)	400 mg/day, 7 days	Unknown		excellent	None
8	16	♂	Folliculitis (trunk)	400 mg/day, 7 days	Unknown		fair	None
9	56	♀	Folliculitis (lt. lower leg)	400 mg/day, 2 days	Unknown		excellent	None
10	37	♀	Folliculitis (face)	400 mg/day, 7 days	Unknown		excellent WBC 7,500 →10,700 GOT 16→15 GPT 10→8 Al-p 8.2→6.7	None
11	71	♀	Furuncle (rt. labia major)	600 mg/day, 5 days	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i>		excellent	None
12	55	♀	Furunculosis (trunk)	600 mg/day, 7 days	Unknown		poor GOT 70→64 GPT 66→50 BUN 11.6→13.7	None
13	74	♂	Furuncle (rt. foot)	600 mg/day, 14 days	<i>Staphylococcus aureus</i>		excellent	None
14	23	♂	Folliculitis (face)	600 mg/day, 9 days	Unknown		fair	None
15	50	♂	Infectious atheroma (lt. lower leg)	400 mg/day, 7 days	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(+)	excellent	None
16	28	♂	Infectious atheroma (lt. auricle)	400 mg/day, 8 days	Unknown	(+)	excellent	None
17	22	♂	Infectious atheroma (face)	600 mg/day, 8 days	Unknown	(+)	fair	None

18	65	♀	Furuncle (face)	600 mg/day, 8 days	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	fair	*Abdominal dull pain
19	45	♂	Infectious atheroma (face)	600 mg/day, 19 days	Unknown	good	None
20	37	♂	Folliculitis (face)	400 mg/day, 9 days	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	good	None
21	37	♂	Infectious atheroma (head)	600 mg/day, 7 days	Unknown	excellent	None

中濃度が低いのは実験中に血清中の esterase により失活作用を受けることも1つの理由と思われる。ヒトに対する吸収試験³⁾では MOM 600 mg を経口投与時、投与後 30 分に平均 2.38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピーク濃度が得られるとしている。ラットで測定した結果で、そのままヒトの組織内濃度を推定することはできないが、本剤が皮膚への移行の良いことと、庄村ら⁴⁾の報告と同様に顕著な遅延効果も期待されるので、Coagulase 陽性ブ菌に対する MIC の分布を合わせ考えると、十分に有効な皮内濃度が得られると期待される。臨床成績では有効以上の成績は、瘤および瘤腫症に対して 3 例/6 例中 (50%)、毛包炎で 4 例/6 例中 (66.7%)、膿瘍で 1 例/2 例中 (50%)、感染粉瘤では 5 例/7 例中 (71.4%) の有効率が得られた。

副作用として 21 例中 1 例 (4.9%) に軽度の消化器症状がみられ、これに対し斎藤ら⁵⁾の Mdm 投与では 58 例中 9 例 (15.5%) に消化器系の障害が出現した。Mdm 投与時より MOM 投与時のほうが副作用の出現が低率であるのは、Mdm の常用量が 1.2~1.6 g/day であるのに対し MOM の投与量が 400 mg~600 mg/day と少量

で済むことによることも理由の1つであると考えた。

文 献

- 1) 小池聖淳, 永山在明, 飯田恭子, 中島幸一: SF-837 (ミデカマイシン) と他の Macrolide 系抗生物質との *in vitro* 抗菌力の比較。Chemotherapy 21: 720~724, 1973
- 2) 洲脇正雄, 山本康生, 荒田次郎: 皮膚一般細菌感染症に対する化学療法の基礎的検討。Chemotherapy 26: 324~328, 1978
- 3) 深谷一太: VII. 吸収, 排泄, 分布および代謝に関する試験, 2. ヒト試験 (1) ヒトにおける MOM (錠) の血清中濃度および尿中排泄。基礎試料, 71~80 頁, 明治製菓株式会社, 1978
- 4) 庄村 知, 染谷佐和子, 村田信二郎, 梅村甲子郎: 9, 3''-di-O-acetyl midecamycin (MOM) の代謝に関する研究, I. 代謝の基礎的研究。第 27 回日本化学療法学会総会抄録集, 10 頁, 1979
- 5) 斎藤 厚, 那須 勝, 原 耕平, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: マクロライド系新抗生物質 SF-837 (ミデカマイシン) に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 21: 762~771, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 9-3''-DI-O-ACETYL MIDECAMYCIN (MOM) IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

MASAO SUWAKI, NAOHIRO KASHIWA, YASUO YAMAMOTO, MASAMI IKEDA,
JIRO ARATA and NOZOMI NOHARA

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

9,3''di-O-acetyl midecamycin (MOM), a new midecamycin derivative, has been studied experimentally and clinically in the field of dermatology, The following results were obtained.

1) MICs of 9,3''-di-O-acetyl midecamycin (MOM) were measured against 48 strains of *S. aureus* and 23 strains of *S. epidermidis* isolated clinically. MICs against *S. aureus* and *S. epidermidis* were distributed among 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 3/13 $\mu\text{g/ml}$, and both MIC peaks existed at 1.56 $\mu\text{g/ml}$. Resistant strains of *S. aureus*, more than MIC 100 $\mu\text{g/ml}$, were 8 and 2 strains of *S. epidermidis* were resistant.

2) Serum and skin levels in rats were studied after oral administration of 200 mg/kg of MOM. The serum and skin levels increased almost equally. The average serum level was 4.39 $\mu\text{g/ml}$ at four hours after administration.

3) Twenty-one patients with various skin infections (furuncle and furunculosis 6, folliculitis 6, abscess 2, infectious atheroma 7) were treated with MOM orally at the 4 or 3 divided doses of 400~600 mg/day. Satisfactory effects were obtained in 13 (61.9%).

No serious side effect was seen except only one case which complained of mild abdominal discomfort.