

## 皮膚科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討

梅村茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

新合成抗菌剤である DL-8280 の皮膚科領域における基礎的・臨床的検討を行い以下の結果を得た。皮膚感染病巣より分離した *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する DL-8280 の MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、強い抗菌力を示していた。また *S. aureus* に対して CEX, CCL より強い抗菌力を示していた。

ラットを用いて DL-8280 の皮膚内濃度、血清中濃度を検討したが、10 mg/kg 投与にて皮膚内では 2 時間後に 0.84  $\mu\text{g/g}$ 、血清中では 1 時間後にピーク値が得られた。皮膚内よりの消退速度は血清中に比してやや遅いと考えられる。

20 例の皮膚急性感染症患者に DL-8280 を 300 mg/day 投与したが、有効率は 80% であり、明らかな副作用は認められなかった。

以上より DL-8280 は皮膚急性感染症に対して有用かつ安全性の高い薬剤といえる。

DL-8280 は第一製薬株式会社に開発された benzoxazine 格を有する新合成抗菌剤で、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いスペクトラムと強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。とくにグラム陽性菌には既存の同系薬剤より抗菌力の優れている点が特長である。

今回、我々は皮膚急性細菌感染症に対する本剤の臨床応用、皮膚感染病巣より分離した *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力の測定、およびラットにおける本剤の皮膚内、血清中濃度を測定したので、以下その成績を報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 感受性試験

当科において皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* 26 株 (1981 年分離), *S. epidermidis* 27 株 (1981 年分離) の DL-8280 と PPA に対する感受性を比較した。また 1982 年に分離された *S. aureus* 15 株の DL-8280, PPA, CEX および CCL に対する感受性を比較した。方法は日本化学療法学会による寒天平板希釈法<sup>2)</sup>、接種菌量  $10^6$  個/ml にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

## 2. ラット皮膚内濃度、血清中濃度

Wistar 系雄ラット、体重約 200 g を一群 4 匹として DL-8280 10 mg/kg を胃管にて経口投与し、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後に脱血、屠殺した。除毛後、皮膚 2 g を採取し、ハサミで細切後、4 ml の 1/10M Phosphate buffer (pH 7.0) を加えポリトロンホモジェナイザーで磨砕し、4°C で 10,000 rpm 30 分間遠沈し、上清を検体とした。血液は室温で 3,000 rpm 20 分間遠沈して血清を分離した。

検定菌としては *E. coli* Kp を使用し、濃度測定のため

の標準曲線は DL-8280 標準品 1 mg/ml 0.1 M NaOH 溶液を、皮膚内濃度測定には 1/10 M Phosphate buffer pH 7.0 で希釈し、血清中濃度測定にはコンセーラで希釈して、希釈系列を作成した。濃度測定法は薄層カップ法を用いた。

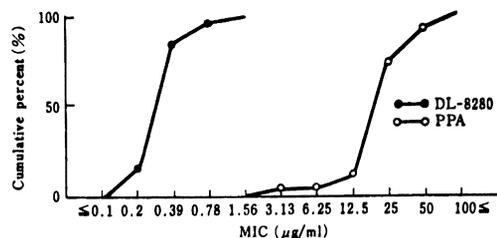
## 3. 臨床症例での検討

皮膚急性感染症を対象として、16 歳以上の成人に対して DL-8280 を 1 回 100 mg を 1 日 3 回、毎食後経口投与した。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、7 日目、10 日目、14 日目に自他覚所見、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最小限度の穿刺以外は行わず、他の抗菌剤、鎮痛剤の使用は行わず、外用療法も行わなかった。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 (Poor) の 4 段階にて判定した。原則として投与開始日、投与終了時に一般細菌培養を行い、細菌学的効果は、消失、減少、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定し、各分離菌の DL-8280 に対する MIC を測定した。

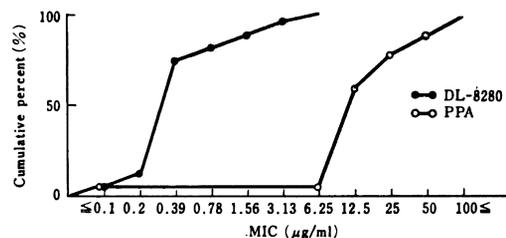
## II. 結果

## 1. 感受性試験

当科で皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* 26 株に対する DL-8280 と PPA の MIC (Fig. 1), *S. epidermidis* 27 株に対する DL-8280 と PPA の MIC (Fig. 2), *S. aureus* 15 株に対する DL-8280, PPA, CEX および CCL の MIC (Fig. 3) をそれぞれ示す。Fig. 1 では DL-8280 は MIC のピーク値が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にあり全て

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (26 strains)

DL-8280	0	4	18	3	1	0	0	0	0	0	0
PPA	0	0	0	0	0	1	0	2	16	5	2

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* (27 strains)

DL-8280	1	2	17	2	2	2	1	0	0	0	0
PPA	1	0	0	0	0	0	0	15	5	3	3

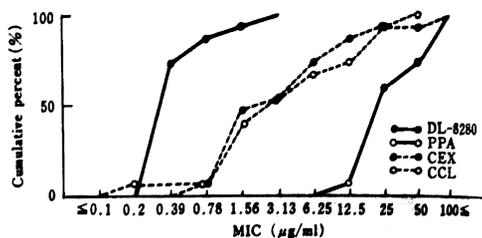
の株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下と非常に狭い範囲に分布していた。*S. epidermidis* (Fig. 2) でもピーク値は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であるが、*S. aureus* の場合よりもやや広い範囲に分布していた。それに対して PPA は *S. aureus*, *S. epidermidis* の両方に高い MIC 値を示した。Fig. 3 では DL-8280 が最も抗菌力が強く、ついで CEX および CCL, そして PPA であった。

## 2. ラット皮膚内濃度, 血清中濃度

Fig. 4 に DL-8280 10 mg/kg 経口投与後のラット皮膚内濃度および血清中濃度を示した。皮膚内濃度は 1 時間値が 0.75  $\mu\text{g/g}$ , 2 時間値が 0.84  $\mu\text{g/g}$  で、ピークは 2 時間にあった。血清中濃度は、1 時間にピークがあり 2.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。

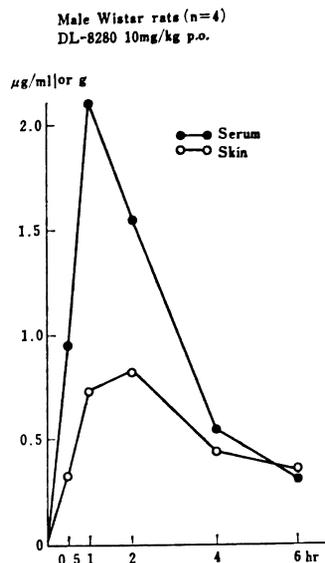
## 3. 臨床成績

皮膚急性感染症患者 20 例に DL-8280 を使用した結果を Table 1 に示した。感染症名としては毛嚢炎 9 例, 膿瘍 3 例, 蜂窩織炎 3 例, 感染粉瘤 2 例, 化膿性汗腺炎 1 例, 癬 1 例, 潰瘍の二次感染 1 例であった。病巣より分離された菌は *S. aureus* 6 株, *S. epidermidis* 11 株, グラム陰性桿菌 2 株で, 菌陰性が 1 例であった。臨床効果は著効 9 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で 80

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (15 strains)

DL-8280	0	0	11	2	1	1	0	0	0	0	0
PPA	0	0	0	0	0	0	0	1	8	2	4
CEX	0	0	0	1	6	1	3	2	1	0	1
CCL	0	1	0	0	5	2	2	1	3	1	0

Fig. 4 Skin and serum levels of DL-8280 in rats



%の有効率が得られた。無効症例 2 例のうち症例 1 は長期間出退をくり返す毛嚢炎の難治例で、今回以前の各種の抗生物質にて軽快しない症例であった。本剤投与後も毛嚢炎は軽快せず, MINO 200 mg/day 14 日間投与にて軽快した。症例 10 は感染粉瘤の症例で, 本剤 5 日間投与にて軽快せず, 他剤 (CFT 750 mg/day 2 日間, MDIPC 1,500 mg/day 9 日間) に変更後炎症が消失した。

副作用は全例にみられなかった。臨床検査を, ともとも臨床検査値に異常をもつ 2 例に施行したが, 症例 1 では異常変動が見られず, 症例 5 では赤血球, 白血球の軽度の減少, GOT, GPT, BUN の軽度の上昇が見られたが, 症例 5 は肝硬変と, それに伴う汎血球減少症を合併

Table 1 Clinical summary

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Surgical procedure	Treatment		Isolated organisms*		Effect		Side effect	
					Daily dose (mg X)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC: 10 <sup>6</sup> /ml ( $\mu$ g/ml)	Clinical		Bacteriological
1	33	M	Folliculitis	-	100 X 3	6	1.8	<i>S. aureus</i> (-)	0.78	Poor	Eliminated	-
2	66	M	Folliculitis Partial dystonia	-	100 X 3	3	0.9	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Excellent	Eliminated	-
3	25	M	Infectious atheroma	-	100 X 3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.39	Good	Eliminated	-
4	26	M	Hydroadenitis sappurativa Alopecia areata	-	100 X 3	10	3.0	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.39	Good	Eliminated	-
5	50	M	Abscess Squamous cell carcinoma Liver cirrhosis	-	100 X 3	7	2.1	GNR (-)	<0.1	Good	Eliminated	-
6	76	M	Abscess Eczema chronicum	-	100 X 3	14	4.2	<i>S. aureus</i> (-)	0.39	Excellent	Eliminated	-
7	32	M	Folliculitis	-	100 X 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.78	Excellent	Eliminated	-
8	22	F	Folliculitis Acne vulgaris	-	100 X 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.39	Excellent	Eliminated	-
9	63	M	Secondary infection Squamous cell carcinoma	-	100 X 3	11	3.3	<i>S. epidermidis</i>		Fair	Undetermined	-
10	45	M	Infectious atheroma	-	100 X 3	5	1.5	<i>S. epidermidis</i>	0.20	Poor	Undetermined	-
11	16	M	Cellulitis Tinea pedis	-	100 X 3	7	2.1	GNR (-)	0.39	Excellent	Eliminated	-
12	52	M	Folliculitis Non Hodgkin's lymphoma	-	100 X 3	5	1.5	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.39	Excellent	Eliminated	-

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Surgical procedure	Treatment			Isolated organisms*		Effect		Side effect
					Daily dose (mg ×)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	MIC: 10 <sup>5</sup> /ml (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
13	26	M	Cellulitis Hyperthyroidism	—	100 × 3	5	1.5	<i>S. aureus</i> (—)	0.20	Good	Eliminated	—
14	59	M	Folliculitis Psoriasis vulgaris	—	100 × 3	7	2.1	(—)		Good	Undetermined	—
15	52	M	Furuncle Epidermolysis verruciformis	—	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (—)	0.39	Good	Eliminated	—
16	32	F	Cellulitis Tinea pedis	—	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> (—)	0.20	Excellent	Eliminated	—
17	73	M	Abscess Rosacea	—	100 × 3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i>		Fair	Undetermined	—
18	74	F	Folliculitis	—	100 × 3	6	1.8	<i>S. epidermidis</i> (—)	3.13	Good	Eliminated	—
19	33	M	Folliculitis	—	100 × 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i> (—)		Excellent	Eliminated	—
20	25	F	Folliculitis	—	100 × 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i> (—)		Excellent	Eliminated	—

Before treatment

\* After treatment

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)
1	Before	534	16.9	49.3	10,600	0	0	66	25	9
	After	515	16.1	47.1	7,000	2	1	44	48	5
5	Before	385	12.0	34.8	3,000	3	2	55	24	14
	After	361	11.9	32.7	2,500	2	0	54	30	14

Case No.	Before or after treatment	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-Pase (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	26.7	62	61	118	0.44	13.6	0.75	145	4.2	93
	After	29.0	60	52	100	0.40	12.3	0.65	142	4.0	103
5	Before	6.4	187	107	142	0.81	19.4	0.76	140	5.1	104
	After	5.8	202	125	150	0.85	21.5	0.81	132	4.1	98

しており検査値の不安定な患者であったので、本剤のために異常値が促進されたかどうかは疑わしい(Table 2)。

### III. 考 察

皮膚一般細菌感染症の原因菌には、他科領域のような変遷はなく<sup>3)</sup>、グラム陽性菌(特に *S. aureus*, *S. epidermidis*)が主たる感染症起炎菌である<sup>4)</sup>。今回我々は新合成抗菌剤である DL-8280 を使用、検討する機会を得たが、本剤はグラム陰性桿菌以外にグラム陽性球菌に対しても強い抗菌作用を有している<sup>5)</sup>。今回の我々の実験では *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する MIC は 0.39 µg/ml にピークを有し、耐性菌は全くみられなかった。また *S. aureus* については、皮膚科領域で汎用されている内服剤である CEX, CCL よりも強い抗菌力をもっていた (Fig. 1~Fig. 3)。

ラットを用いて DL-8280 の皮膚内への移行を検討したが、皮膚濃度は1時間値で血清中の約 1/3, 2時間値で約 1/2 であった (Fig. 4)。そして皮膚内よりの消退速度は、血清中に比してやや遅いと思われる。それゆえ皮膚

内ではかなり長時間、濃度を維持できるものと思われる。

20例の皮膚急性細菌感染症患者に、DL-8280 を 300 mg/day 投与したが、有効率は 80% であり、また明らかな副作用は認められなかった。

以上より新合成抗菌剤である DL-8280 は皮膚急性細菌感染症に対して、有用かつ安全な薬剤といえる。

本検討を行うにあたり、当教室の佐伯誠、佐藤仁吾、亀山寛子、仁熊三葉子、水田栄一の協力を得たことを記して謝辞いたします。

### 文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 2) MIC 測定法改訂委員会: 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) 荒田次郎: 皮膚一般細菌感染症と抗生物質療法. *西日本皮膚科* 43: 559~565, 1981
- 4) 洲脇正雄, 柏 尚裕, 野原 望: 皮膚科領域における Cefmetazole の基礎的検討. *Jap. J. Antibiotics* 35: 1957~1960, 1982

## THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF DL-8280 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

SHIGEO UMEMURA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

A new synthetic anti-bacterial agent, DL-8280 was evaluated fundamentally and clinically. Results were obtained as follows.

1. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of DL-8280 against clinically isolated *S. aureus* and *S. epidermidis* were measured. The peak MIC value against both organisms were 0.39  $\mu\text{g/ml}$ . Then, MIC of DL-8280 against *S. aureus* was lower than that of CEX and CCL.

2. Ten mg/kg/rat of DL-8280 was given orally to male Wistar rats and the concentration of DL-8280 in skin and serum was measured. In skin, the peak concentration (0.84  $\mu\text{g/g}$ ) was obtained after two hours. In serum, the peak concentration was 2.1  $\mu\text{g/ml}$  at one hour after dosage. DL-8280 concentration in skin decrease more slowly than that in serum.

3. DL-8280 was administered to twenty patients with acute skin infection. The efficacy rate was 80% and no adverse reaction was observed.

These data show that DL-8280 is useful in the field of dermatology.