

皮膚科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討

山本康生・池田政身・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室

(主任：荒田次郎教授)

ピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である DL-8280 を皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離の黄色ブドウ菌に対する DL-8280, ナリジクス酸 (以下 NA), ピペミド酸 (以下 PPA) の MIC を 10^6 /ml 接種 (33 株), 10^8 /ml 接種 (21 株) で測定した。 10^6 /ml 接種では, DL-8280 は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。NA は全て $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり, PPA は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, ピークは $50 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) ラットに DL-8280 20 mg/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 $3.39, 2.38, 1.10, 0.45 \mu\text{g/ml}, 2.61, 2.05, 0.86, 0.52 \mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=5$) であった。

3) 実験的“膿痂疹”をゴールデンハムスターの背部に作製し, DL-8280 の炎症部皮膚への移行をみた。 20 mg/kg 内服 30 分後の炎症部皮膚内, 対照部皮膚内濃度は各 $2.00, 1.65 \mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=5$) であった。

4) 当科を訪れた皮膚感染症 14 例に DL-8280 を使用した。著効 1, 有効 8, やや有効 3, 無効 1, 不明 1 であった。1 日内服量別に見ると, 300 mg (分 3) 内服 7 例では, 有効 5, やや有効 2, 600 mg (分 3) 内服 7 例では, 著効 1, 有効 3, やや有効 1, 無効 1, 不明 1 であった。副作用としては, 口腔内アフタ, 顔面の紅斑, 不眠の各 1 例であった。

DL-8280 は新規に合成されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。本剤はグラム陰性のみならず陽性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有しているとされている。

今回, 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。

材料と方法

1) 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ菌に対する DL-8280, NA および PPA の MIC の分布: 高知医科大学皮膚科外来, 入院患者の皮膚感染病巣より採取した黄色ブドウ菌を使用し, 日本化学療法学会で新たに改訂された MIC 測定法改訂案¹⁾により MIC を測定した。 10^6 /ml 接種では 33 株, 10^8 /ml 接種では 21 株で測定した。増菌用培地として Mueller Hinton broth (Difco), 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った。

2) ラットにおける DL-8280 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の胃内に, DL-8280 を 10 mg/ml 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液として 20 mg/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 時間後に, 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, 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) 2 倍量

(v/w) を加えて, Polytron 高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし, 1 時間静置した後, 4°C , $10,000 \text{ rpm}$, 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。*E. coli* Kp 株を検定菌とし, 薄層カップ法にて測定した。標準液の原液は DL-8280 1 mg/ml 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液とし, 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) にて希釈した。

3) ハムスターにおける炎症部皮膚への DL-8280 の移行: 130 g 前後のゴールデンハムスター雄 5 匹を用い, 伝染性膿痂疹より分離した黄色ブドウ菌を背部の右半側に 5 カ所接種し実験的“膿痂疹”を作製した²⁾。1 日後に, DL-8280 10 mg/ml 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液として 20 mg/kg を金属カテーテルにて胃内に投与し 30 分後に採皮し, 前述 2) の方法により皮膚内濃度を測定した。対照として左半側の背部皮膚を用いた。測定する前に被験液はミリポアフィルターを通した。

4) 臨床検討: 高知医科大学皮膚科にて経験した皮膚感染症計 14 例, すなわち, 既存皮膚病変部への二次感染 5 例, 感染粉瘤 3 例, 癰, 蜂窩織炎, リンパ腺炎, 尋常性毛瘡, 酒皷様痤瘡, 囊腫性痤瘡各 1 例に使用した。内服量は 1 日 300 mg あるいは 600 mg の 3 分服である。効果判定は, 判定基準に基づいて主治医の主観的判断に

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (33 strains)

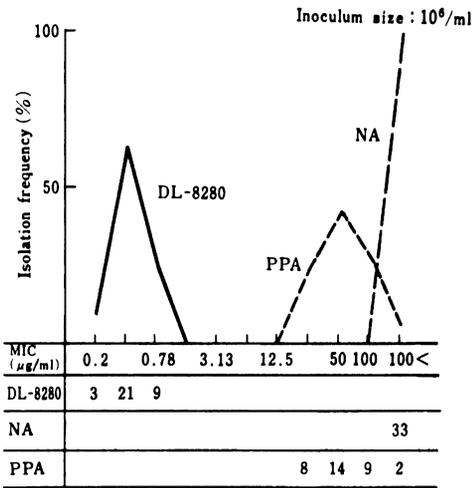


Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* (21 strains)

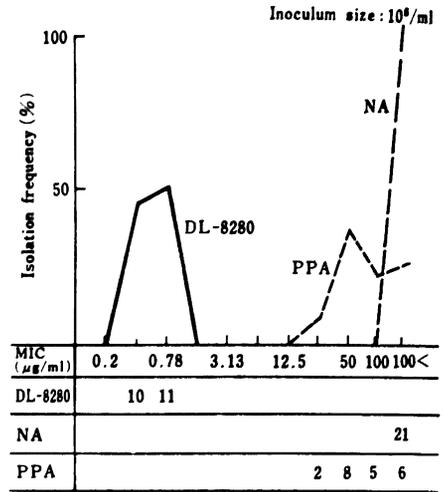


Table 1 Serum and skin levels of DL-8280 after oral administration of 20 mg/kg to rats (n=5)

Item	No.	Time (hr)			
		1/2	1	2	4
Serum concentration (μg/ml)	1	3.60	3.60	1.13	0.47
	2	4.45	3.06	1.13	0.79
	3	2.80	1.80	1.52	0.44
	4	3.06	1.50	0.86	0.29
	5	3.06	1.95	0.84	0.28
	Mean		3.39 ± 0.66	2.38 ± 0.91	1.10 ± 0.28
Skin concentration (μg/g)	1	3.20	2.42	0.84	0.68
	2	3.00	3.04	1.00	0.80
	3	2.26	2.16	1.12	0.48
	4	2.54	1.34	0.74	0.34
	5	2.04	1.30	0.62	0.32
	Mean		2.61 ± 0.49	2.05 ± 0.74	0.86 ± 0.20

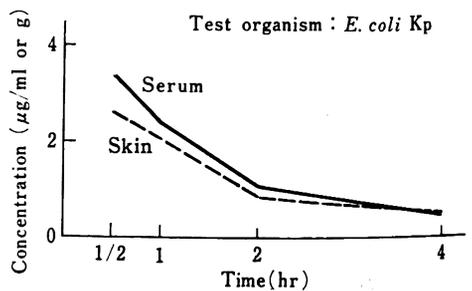
Test organism : *E. coli* Kp

よりなされた。判定基準として、急性膿皮症では、5日目までに著明改善を著効、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は除く)までに著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。慢性膿皮症では、7日目までに著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、14日目までに著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。

結果

1) 皮膚感染病巣より分離された黄色ブ菌に対する DL-8280, NA, PPA の MIC の分布 : Fig. 1, Fig. 2 に

Fig. 3 Serum and skin levels of DL-8280 after oral administration of 20 mg/kg to rats (n=5)



10^6 /ml および 10^8 /ml 接種の MIC を示す。 10^6 /ml 接種 (33株) では、DL-8280 の MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にみられる。NA のそれは 33 株全て $100 \mu\text{g/ml}$ 以上である。PPA では $25 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ピークは $50 \mu\text{g/ml}$ である。 10^6 /ml 接種においてもほぼ同様の分布を示している。

2) ラットにおける DL-8280 の血清内、皮膚内濃度の比較: 結果は Table 1, Fig. 3 に掲げる。5匹の平均値でみると 30分, 1, 2, 4時間後の血清内濃度は 3.39, 2.38, 1.10, 0.45 $\mu\text{g/ml}$ で、それぞれに相当する皮膚内濃度は 2.61, 2.05, 0.86, 0.52 $\mu\text{g/g}$ であり、ピークは血清、皮膚ともに 30分後にある。

3) ハムスターにおける炎症部皮膚への DL-8280 の移行: Table 2 に示すとおり、30分後、炎症部皮膚では 5匹平均 2.00 $\mu\text{g/g}$ 、対照部皮膚では 1.65 $\mu\text{g/g}$ であった。

4) 臨床検討: 14例に本剤を使用した (Table 3)。著効 1, 有効 8, やや有効 3, 無効 1, 不明 1 であった。1日内服量別に見ると、300mg (分3) 内服 7例では、有効 5, やや有効 2, 600mg (分3) 内服 7例では、著効 1, 有効 3, やや有効 1, 無効 1, 不明 1 であった。副作用としては、症例 3 が口腔内アフタ、症例 10 が顔面の紅斑、症例 13 が不眠を訴えたが、因果関係は不明であった。症例 3, 症例 10 では患者本人が内服を中止し、その

後軽快したという。症例 13 では内服を継続した。内服前後の臨床検査は、症例 1, 症例 6, 症例 8 の 3例でしか施行できなかったが、異常な変動はみられなかった。

考 按

DL-8280 の黄色ブ菌に対する MIC (10^6 /ml 接種) は非常によく、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークが $0.39 \mu\text{g/ml}$ にみられ、病原分離菌に本剤に対する耐性株はみられなかった。DL-8280 研究会の全国集計³⁾においても同様で $0.1 \mu\text{g/ml}$ から $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布しピークは同じく $0.39 \mu\text{g/ml}$ にみられている。これに対し、NA, PPA はわれわれの結果では全て耐性株であり、

Table 2 Normal and inflammatory skin levels of DL-8280 at 30 minutes after oral administration of 20 mg/kg to hamsters (n=5)

No.	Skin concentration ($\mu\text{g/g}$)	
	Normal skin	Inflammatory skin
1	2.30	2.30
2	1.62	2.30
3	1.46	1.70
4	1.20	1.88
5	Trace	1.80
Mean	1.65 \pm 0.48	2.00 \pm 0.28

Test organism: *E. coli* Kp

Table 3 Clinical summary

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg \times day)	Organism	MIC: 10^6 /ml ($\mu\text{g/ml}$)		Clinical result	Side effect
							DL-8280	NA		
1	T.T.	85	M	Sycosis vulgaris	300 \times 11	<i>S.aureus</i>	n.d.	n.d.	Fair	(-)
2	S.A.	52	F	Infectious atheroma	300 \times 10	<i>S.aureus</i>	0.78	100<	Good	(-)
3	K.I.	40	M	Furuncle	300 \times 3	(-)	n.d.	n.d.	Good	Aphtha
4	S.N.	39	F	Secondary infection	300 \times 6	<i>S.aureus</i>	0.39	100<	Good	(-)
5	K.T.	21	M	Infectious atheroma	300 \times 7	<i>S.epidermidis</i>	n.d.	n.d.	Good	(-)
6	T.M.	80	M	Secondary infection	300 \times 7	<i>S.aureus</i>	0.2	100<	Fair	(-)
7	E.K.	38	F	Secondary infection	300 \times 5	<i>S.aureus</i>	0.39	100<	Good	(-)
8	A.T.	51	F	Phlegmone	600 \times 14	(-)	n.d.	n.d.	Good	(-)
9	Y.N.	27	M	Lymphadenitis	600 \times 2	n.d.	n.d.	n.d.	Good	(-)
10	T.I.	71	M	Secondary infection	600 \times 2	<i>S.epidermidis</i>	0.39	100<	Unknown	Erythema
11	K.K.	40	M	Acne rosacea	600 \times 12	<i>S.epidermidis</i>	0.78	100<	Good	(-)
12	R.O.	48	M	Infectious atheroma	600 \times 3	<i>S.epidermidis</i>	0.39	100<	Poor	(-)
13	T.N.	52	M	Secondary infection	600 \times 5	n.d.	n.d.	n.d.	Excellent	Sleeplessness
14	K.O.	23	M	Cystic acne	600 \times 8	<i>S.epidermidis</i>	n.d.	n.d.	Fair	(-)

n.d.: Not done

全国集計³⁾においても MIC 分布のピークは NA 50 $\mu\text{g/ml}$, PPA 25 $\mu\text{g/ml}$ と耐性である。黄色ブドウ菌が感染病巣原因菌の主役をなす皮膚科領域では NA, PPA は効果が期待できない。

DL-8280 をラットに 20 $\mu\text{g/ml}$ 内服させた時の血清内、皮膚内濃度はともに 30 分後にピークがみられ、各 3.39 $\mu\text{g/ml}$, 2.61 $\mu\text{g/g}$ で血清内濃度に対する皮膚内濃度の比(ピーク時)は 0.77 であった。DL-8280 研究会の全国集計³⁾では健康成人で本剤 100 mg 空腹時単回内服後血中濃度のピークは 1 時間後 1.90 $\mu\text{g/ml}$ であり、200 mg 内服では同じく 2.04 $\mu\text{g/ml}$ であった。ラットの成績を単純に人にあてはめてみると、皮膚内濃度は 100 mg 内服で 1.46 $\mu\text{g/ml}$ となる。また、ハムスターでの炎症部皮膚での本剤の濃度は、対照部皮膚と比較して約 20% 高いという結果と、黄色ブドウ菌に対する MIC の分布をあわせ考えれば、皮膚感染症を治療するのに十分な量が皮膚へ移行することとなる。

臨床成績は、使用した 14 例中 1 例は効果不明で、残り 13 例中著効 1、有効 8 で有効以上 9 例 (69%) と、MIC、

皮膚内濃度の結果から予想されるより悪い結果といえる。これは、症例の中に、本来菌の関与が一次的ではなく、素因が基盤となって発症する膿腫性瘰癧、感染粉瘤、酒皰瘡瘰癧を含めているためと考えられる。1 日内服量 300 mg (分 3) と 600 mg (分 3) 間に差はなかった。

副作用としては結果に記したように重篤なものはない。

以上の結果を総合して、1 日内服量は 300 mg (分 3) または 600 mg (分 3) で治療目的を達し得るものと思われる。さらに症例を重ねて、適切な内服量を定めていく必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) DAJANI, A.S. & L.W. WANNAMAKER: Experimental infection of the skin in the hamster simulating human impetigo. I. Natural history of the infection. J. Infect. Dis. 122: 196~204, 1970
- 3) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, MASAMI IKEDA
and JIRÔ ARATA

The Department of Dermatology, Kochi Medical School
(Director: Prof. JIRÔ ARATA)

1) MICs (10⁶/ml) of DL-8280, NA and PPA were determined against 33 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. MICs of DL-8280 were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in 3 strains, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in 21 strains and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ in 9 strains, whereas MICs of NA were more than 100 $\mu\text{g/ml}$ in all strains and MICs of PPA were 25 $\mu\text{g/ml}$ in 8 strains, 50 $\mu\text{g/ml}$ in 14 strains, 100 $\mu\text{g/ml}$ in 9 strains and more than 100 $\mu\text{g/ml}$ in 2 strains.

2) Serum and skin levels of DL-8280 after oral administration (20 mg/kg) were determined in rats. Serum levels were 3.39, 2.38, 1.10 and 0.45 $\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin levels were 2.61, 2.05, 0.86 and 0.52 $\mu\text{g/g}$ (wet skin) at 0.5, 1, 2 and 4 hours after administration, respectively (n=5).

3) Skin levels of DL-8280 in the normal skin and the inflammatory skin were determined in hamsters at 30 minutes after oral administration (20 mg/kg). The inflammatory skin was induced by intradermal injection of suspension of *Staphylococcus aureus* isolated from bullous impetigo. The normal skin showed 1.65 $\mu\text{g/g}$ (wet skin) and the inflammatory skin showed 2.00 $\mu\text{g/g}$ (wet skin) of DL-8280 (n=5).

4) DL-8280 was used clinically in 14 cases of skin infections and the following results were obtained: excellent in 1 case, good in 8 cases, fair in 3 cases, poor in 1 case and unknown in 1 case. As to the side effects of the drug, aphtha in 1 case, erythema of face in 1 case and sleeplessness in 1 case were observed.