

皮膚科領域における TE-031の基礎的・臨床的研究

江藤隆史・松山友彦・岩田 充
 渡辺亮治・石橋康正
 東京大学医学部皮膚科学教室

皮膚科領域各種感染症に対して、新マクロライド系抗生物質である TE-031の治療効果を検討した。対象患者は15例(男11例, 女4例, 年齢19~69歳)で、その内訳は毛嚢炎3例, 集簇性痤瘡1例, 瘡4例, 癬腫症2例, よう1例, 瘰癧2例, 感染性粉瘤2例であった。TE-031は1日300~600 mg 経口投与とし、投与期間は5~18日, 総投与量は2.0~7.2 gであった。治療成績は著効6例, 有効3例, やや有効1例, 無効5例となり, 有効率は60.0%であった。病巣分離菌の内訳は *S. aureus* 7株, *Staphylococcus sp.*(coagulase negative) 4株, *S. pyogenes* 1株, *S. agalactiae* 1株, *E. aerogenes* 1株, *P. acnes* 1株, *Micrococcus sp.* 1株であり, 投与後には効果判定不明2株を除く14株中13株が消失し, 消失率92.9%と好成績をおさめた。

副作用は胃痛, 下痢が各1例認められた。臨床検査値異常で本剤との関係が疑われる例は1例もなかった。

また本薬剤の血清および皮膚組織への移行を検討した結果, 内科的に異常のない12例(男6例, 女6例)に対し, 本剤を200 mgあるいは300 mg 内服させ, 30~240分後の血中および皮膚組織中の薬剤濃度をペーパーディスク法にて測定した。200 mg 投与では血清中0.27~1.73 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚組織中検出限界以下~5.60 $\mu\text{g/g}$, 300 mg 投与では血清中 検出限界以下~1.11 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚組織中0.50~3.00 $\mu\text{g/g}$ とばらつきはあるものの, 組織/血清比は0.6~9.0(平均4.6)と良好な皮膚組織への移行がみられた。

TE-031は大正製薬株式会社で開発された新マクロライド系抗生物質であり, エリスロマイシン(EM)6位の-OH基を-OCH₃基に変換した構造をもつ¹⁾。抗菌スペクトルはEMとほぼ同等であり, *in vitro* 抗菌力はEMと同等もしくは1, 2管程度強いが, *in vivo* 抗菌力は数十倍優れている。

本剤は酸に極めて安定であるため, 経口投与により高い血中濃度と持続性を示す。組織移行性もEMに比較して数倍から数十倍と優れ, 皮膚組織へも血中レベルと同等以上の高い移行性を示している¹⁾。

今回, 我々は皮膚感染症に対する本剤の有効性と安全性を検討するとともに, 皮膚組織内への移行についても検討し得たので合わせて報告する。

I. 臨床

1. 対象および使用方法

昭和61年6月から10月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診した患者のうち, 毛嚢炎3例, 集簇性痤瘡1例, 瘡4例, 癬腫症2例, よう1例, 瘰癧2例, 感染性粉瘤2例の合計15例を対象とした。

TE-031の1日投与量は300~600 mg で2~4分服とし, 投与期間は5~18日であった。1例のみ食後投与であり,

他14例は食前投与であった。

2. 効果判定

皮膚の細菌感染症はその発症機序, 感染の炎症部位によって症状が多岐にわたるため, 自覚症状は下記のごとく群別に分けて評価した。

I群: 丘疹・膿疱・硬結, II, IV, V群: 硬結・自発痛・圧痛・発赤・腫脹, III群: 発赤・水疱・びらん・発疹新生, VI群: 自発痛・圧痛・発赤・腫脹・膿苔附着・浸出液

観察日は投与開始日, 3, 7, 10, 14日目とし, 評価項目ごとに0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度, ④: 高度から増悪の5段階で評価した。また観察日ごとに投与前と比較した自覚症状の推移を以下の7段階で評価した。

1: 治癒, 2: 著しく改善, 3: かなり改善, 4: やや改善, 5: 不変, 6: 増悪, 7: 著しく増悪

投薬終了時の判定をもって全般改善度とした。臨床効果の判定は各観察項目の改善にもとづき, 著効, 有効, やや有効および無効の4段階で判定した。

細菌学的検査は原則として投与前, 後に行った。菌の分離・同定は東京総合臨床検査センターにより実施された。細菌学的効果の判定は, 起炎菌の判明した症例につ

Table 1 Clinical and bacteriological effect of TE-031

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
1	24	M	103	Folliculitis	Diabetes	150 X 4	8	Not detected	Unknown	Poor	—
2	69	M	68	Folliculitis	—	300 X 2	7	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS) <i>E. aerogenes</i> (#)	Eradicated	Excellent	—
3	19	M	61	Folliculitis	Polycystoma of scrotum	300 X 2	7	<i>S. aureus</i> (#)	Eradicated	Poor	—
4	21	F	50	Acne conglobata	—	200 X 2	7	<i>P. acnes</i> (#)	Unknown	Poor	Stomach pain
5	22	M	66	Furuncle	—	200 X 2	18	<i>Micrococcus</i> sp. (+)	Eradicated	Fair	—
6	25	M	62	Furuncle	—	200 X 2	6	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS) (#)	Eradicated	Excellent	—
7	55	M	63	Furuncle	Chronic eczema	200 X 2	7	<i>S. aureus</i> (#)	Eradicated	Excellent	—
8	52	M	65	Furuncle	Seborrheic dermatitis	300 X 2	7	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS) (+)	Eradicated	Excellent	—
9	21	M	80	Furunculosis	Psoriasis vulgaris	200 X 3	14	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS) (+)	Unknown	Poor	—
10	24	M	61	Furunculosis	—	300 X 2	7	<i>S. aureus</i> (#) <i>S. pyogenes</i> (#)	Eradicated	Excellent	—
11	56	F	52	Carbuncle	Suspicion of dermatomyositis	150 X 2	14	<i>S. aureus</i> (#)	Eradicated	Good	—
12	64	M	71	Felon	Tinea unguinum	200 X 2	9	<i>S. agalactiae</i> (#)	Eradicated	Excellent	Diarrhea
13	36	F	49	Felon	Eczema	200 X 2	5	<i>S. aureus</i> (#)	Persisted	Poor	—
14	25	F	54	Infected atheroma	Pringle's disease	200 X 2	10	<i>S. aureus</i> (#)	Eradicated	Good	—
15	61	M	65	Infected atheroma	—	300 X 2	7	<i>S. aureus</i> (+)	Eradicated	Good	—

いて、その消長により下記の4段階で判定した。

1: 消失(検体採取が不能となった場合も含む), 2: 一部消失, 3: 不変, 4: 菌交代, ただし判定不能のものは不明とした。

副作用に関しては、症状観察日に問診で有無を調べた。臨床検査は投薬前、中、後に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を可能な限り実施した。

3. 成績

1) 臨床効果

Table 1, 2 に全症例の内訳と治療成績を示した。前記の基準に従って効果判定された15例中、著効6例、有

効3例、やや有効1例、無効5例で、著効・有効をもって有効率を算出すると60%(9/15)であった。

2) 細菌学的効果

病巣より起炎菌または病原菌を分離し得たものは14症例であり、分離菌の内訳は *S. aureus* 7株, *Staphylococcus* sp.(CNS) 4株, *S. pyogenes* 1株, *S. agalactiae* 1株, *Micrococcus* sp. 1株, *P. acnes* 1株, *E. aerogenes* 1株であった。本剤投与後16株中13株が消失, 存続したのは1株で、不明例(投与後検査せず)2株を除く菌消失率は92.9%(13/14)と高値を示した。

これら臨床分離株に対するMICをTable 3に示す²⁾。

Table 2 Clinical efficacy of TE-031

Effect	Effect				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Diagnosis					
Folliculitis	1			2	3
Acne conglobata				1	1
Furuncle	3		1		4
Furunculosis	1			1	2
Carbuncle		1			1
Felon	1			1	2
Infected atheroma		2			2
Total	6	3	1	5	15

Table 3 Sensitivity of organisms against TE-031, EM, JM and ABPC

Case No.	Isolated organism	MIC(μ g/ml)			
		TE-031	EM	JM	ABPC
1	N.D.	—	—	—	—
2	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS)	>100	> 100	> 100	0.78
	<i>E. aerogenes</i>	>100	> 100	> 100	> 100
3	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.39	3.13
4	<i>P. acnes</i>	<0.025	< 0.025	0.05	< 0.025
5	<i>Micrococcus</i> sp.	<0.025	< 0.025	0.05	< 0.025
6	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS)	0.05	0.05	0.2	0.39
7	<i>S. aureus</i>	0.025	0.05	0.2	< 0.025
8	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS)	0.05	0.05	0.2	< 0.025
9	<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS)	>100	> 100	> 100	100
10	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.2	< 0.025
	<i>S. pyogenes</i>	0.05	0.05	0.2	< 0.025
11	<i>S. aureus</i>	>100	> 100	> 100	100
12	<i>S. agalactiae</i>	0.1	0.1	0.39	0.05
13	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.39	3.13
14	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.39	3.13
15	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.2	0.78

N.D.: Not detectable

TE-031のMICは皮膚感染症の主要な起炎菌である *S. aureus* 他 *Staphylococcus* 属に対し、耐性の3株を除き0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、*P. acnes*, *Micrococcus* sp. に対しても<0.025 $\mu\text{g/ml}$ と低く、従来のEMとは同等、JMに比しては2管程優れた抗菌活性を示した。

3) 副作用

本剤投与によると思われる副作用として軽度の胃部痛、下痢が各1例認められた。共に投与中止により、症状は消失した。臨床検査値については、本剤に起因すると思われる異常値は認められなかった(Table 4)。

II. TE-031の血中および皮膚組織への移行

1. 材料および方法

当科を受診した皮膚疾患患者のうち、内科的には異常

がみられず、かつ皮膚生検もしくは切除の必要のある12例(男6例、女6例)に対し、TE-031を200 mgあるいは300 mgを食前に内服させ、内服30~240分後に1~2回採血、1回皮膚組織を生検もしくは切除し、血清および皮膚組織中のTE-031の濃度を測定した(Table 5)。

2. 測定方法

皮膚組織はメタノール・1/15Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えホモジュネートし、その遠沈上清を被検液とし、標準液の希釈は同じメタノール・リン酸緩衝液で、血清の場合は標準液の希釈をconseraで行い、いずれもペーパーディスク法によるBioassayを行った。検定菌は *M. luteus* ATCC 9341株で、測定培地はHeart Infusion Agar(栄研)を用いた。

Table 5 Serum and cutaneous tissue concentrations of TE-031 after oral administration of 200 or 300mg

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Dose (mg)	Time (min)	Concentration(mg/ml, g)		Skin location	Concentration ratio (Skin/Serum)
					Serum	Skin		
1	58 F	50	200	120	0.86	4.90	Back	5.7
				180	1.15			
2	60 F	59	200	30	0.68	3.65	Abdomen	5.4
3	40 M	60	200	120	0.70	5.60	Abdomen	8.0
				240	0.54			
4	43 F	51	200	60	1.26	N.D.	Finger	
				120	1.34			
5	56 M	59	300	60	0.27	3.00	Knee	2.7
				150	1.11			
6	69 M	70	300	90	<0.05	2.15	Back	9.0
				120	0.24			
7	19 F	48	200	60	1.14	1.25	Arm	
				120				
				150	1.73			
8	24 F	47	200	180	1.34	N.D.	Face	
9	14 M	57	200	120	0.66	<0.05	Back	
10	19 M	70	200	240	0.95	0.90	Lt. cheek	0.9
11	38 F	52	300	150	0.90	0.50	Mandibula	0.6
12	54 M	69	300	180	1.11	0.50	Back	
				240				

N.D.: Not detectable due to inadequate skin sample

3. 結果

TE-031内服後30~240分後の血清中濃度は検出限界以下~1.73 $\mu\text{g/ml}$, 同時期の皮膚組織中濃度は検出限界以下~5.60 $\mu\text{g/ml}$ で, 各人の組織中移行は血清中の0.6~9.0倍, 平均4.6倍($n=7$)であった。図示すると Fig. 1のごとくとなる。本剤の皮膚組織内濃度に関しては, 部位あるいは皮膚組織内の血流量などに左右されるためか, かなりばらつきがみられたが, おおむね良好であり, 大部分の症例で本剤の濃度が *S. aureus* 他分離菌に対する MIC より高い値を示した。

Ⅲ. 考 察

皮膚科領域では *S. aureus* をはじめとしたグラム陽性球菌による感染症が多いため, これらに抗菌力を有するマクロライド系抗生物質は有用である。今回, 大正製薬で開発された TE-031はマクロライド系の EM から合成

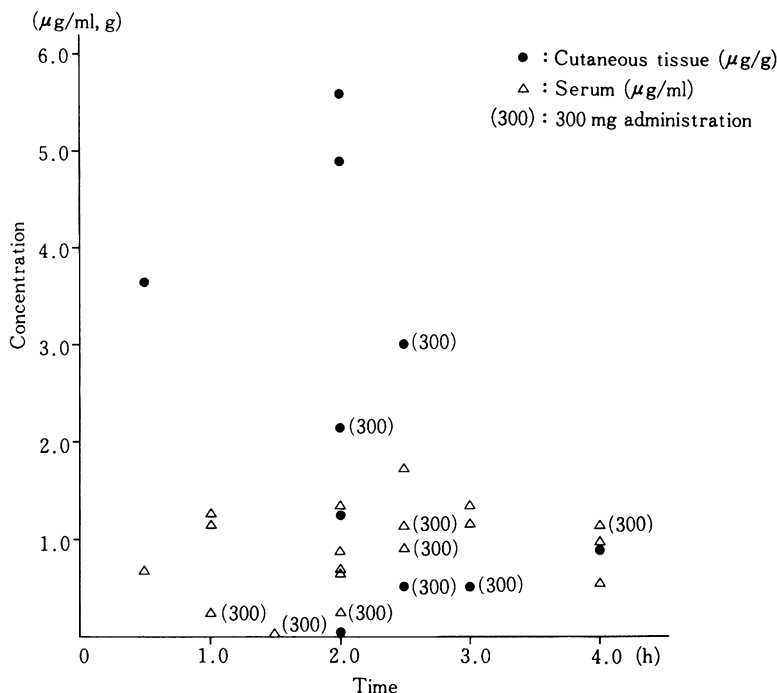
された酸に極めて安定な経口抗生物質であり, 抗菌力は EM と比較して同等ないしは 1, 2 管強いが, 組織移行性が良好なことから *in vivo* 抗菌力に優れている。

今回の治療試験においては15例中, 著効6例, 有効3例の有効率60.0%の成績が得られ, 副作用については胃部痛1例, 下痢1例が認められた他はなく, 臨床検査値異常例もなかった。細菌学的には, 分離菌16株中13株が消失し, 消失率92.9%(13/14: 判定可能例数)と高値を示した。分離菌に対する MIC 値は EM と同等に低く, JM に比べ明らかに優れていた。

また血中および皮膚組織への移行性も検討したが, 最高血清中濃度1.73 $\mu\text{g/ml}$, 最高組織中濃度5.60 $\mu\text{g/g}$ と共に高く, 組織中移行は血清中の0.6~9.0倍, 平均4.6倍($n=7$)という非常に良好な組織移行性が認められた。

以上の成績から TE-031は皮膚科領域において有用性の高い薬剤と考えられた。

Fig. 1 Serum and cutaneous tissue concentrations of TE-031 after oral administration of 200 or 300mg



文 献

1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。TE-031, 盛岡, 1987

2) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268)
IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

TAKAFUMI ETOH, TOMOHIKO MATSUYAMA, MITSURU IWATA, RYOJI WATANABE and YASUMASA ISHIBASHI
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University, Tokyo

We investigated the therapeutic efficacy of TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, in various dermatological infections.

Fifteen patients (11 males and 4 females, aged 19~69 years) were treated. They consisted of 3 cases of folliculitis, 1 of acne conglobata, 4 of furuncle, 2 of furunculosis, 1 of carbuncle, 2 of felon and 2 of infected atheroma. The daily dose of TE-031 was 300~600 mg, orally administered for 5~18 days. The total dose was 2.0~7.2 g. Evaluation of therapeutic results showed 6 cases excellent, 3 good, 1 fair and 5 poor; the overall clinical efficacy rate was thus 60.0%.

The following bacteria were isolated from the sites of infection: 7 strains of *S. aureus*, 4 of *Staphylococcus* sp. (coagulase-negative), and 1 each of *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. aerogenes*, *P. acnes* and *Micrococcus* sp.

Bacteriological efficacy was unclear in 2 of the isolated strains, but 13 of the other 14 were eradicated, giving a very good eradication rate of 92.9%.

As side-effects, gastric pain and diarrhea occurred in one case each. No abnormal laboratory test values were suspected of having been caused by TE-031.

The transfer of the drug to serum and skin was also investigated. In this study, TE-031 was orally administered in a dose of 200 or 300 mg to 12 subjects (6 males and 6 females) with no abnormalities in terms of internal medicine. During the 30~240 min after administration, blood and skin tissue samples were collected and TE-031 concentrations determined by the paper disc method. With the 200 mg dose (8 subjects), the concentration in serum showed a range of 0.27~1.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$, while in skin tissue it was from below the limit of detection to 5.60 $\mu\text{g}/\text{g}$. Similarly, with the 300 mg dose, the concentration in serum was from below the limit of detection to 1.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and in skin tissue it was 0.50~3.00 $\mu\text{g}/\text{g}$. There was considerable variation between subjects and in sampling times. The ratio of tissue to serum concentration showed a range of 0.6~9.0 (mean: 4.6), indicating good transfer of TE-031 to skin.