

TE-031の皮膚感染症に対する基礎的・臨床的検討

埴 伸太郎・八木くみ・高橋 久
帝京大学医学部皮膚科学教室

昭和61年7月から9月に至る3ヶ月間に新マクロライド系抗生物質TE-031の経口投与によって14例(17例中3例脱落)の皮膚化膿性疾患の治療を行なった。疾患の内訳は第Ⅰ群毛嚢炎など8例, 第Ⅱ群癬など2例, 第Ⅲ群伝染性膿痂疹1例, 第Ⅳ群蜂窩織炎2例, 第Ⅴ群感染性粉瘤1例であった。臨床的效果は, 著効4例, 有効4例, やや有効3例, 無効3例であり, 有効率は57.1%と低値であったが, これは第Ⅰ群において重症, 中等症の毛嚢炎や集簇性痤瘡が多かったことが影響したためと考えられる。

4例にTE-031錠200mgを内服投与して約4時間後, 摘出した皮膚の組織内濃度を測定したところ, 6.35 $\mu\text{g/g}$ を最高として4例中3例にて血清中濃度の約5倍から6倍の組織内濃度が得られた。

新しく開発されたマクロライド系抗生物質TE-031を皮膚化膿性疾患患者に投与して, 効果と副作用および皮膚組織内濃度について検討する機会を得たので報告する。

I. 抗菌力

1. 実験材料および方法

昭和61年7月から9月までの間に臨床的に皮膚化膿巣より分離された *S. aureus* 2株, *Staphylococcus* sp. 4株, *S. pyogenes* 1株, *P. acnes* 1株に対するTE-031, EM (Erythromycin), JM (Josamycin), ABPC (Ampicillin)のMICを測定し各々を比較検討した。方法は化学療法学会標準法に準じ, 平板希釈法により測定した。

2. 実験成績

*S. aureus*に関しては, 1株は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌で, これはEMにても同様であった。また, 同株はJMで0.78 $\mu\text{g/ml}$, ABPCで3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の1株では, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ でEMと同等, JMで0.39 $\mu\text{g/ml}$, ABPCで25 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus* sp. 4株では0.05 $\mu\text{g/ml}$ から0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。*P. acnes*では<0.025 $\mu\text{g/ml}$, *S. pyogenes* 0.05 $\mu\text{g/ml}$ でEMと同等または1濃度良いMICを示した。

II. 皮膚組織内移行

1. 方法

4例の手術的に皮膚切除を要する患者について, 皮膚切除摘出の約4時間から5時間40分前にTE-031錠200mgを単回経口投与し, 摘出した皮膚組織内のTE-031濃度を測定して皮膚摘出時における血清中濃度と比較した。

皮膚組織はメタノール・1/15Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えホモジナイズし, その遠沈上清を被検液とし

た。標準液の希釈は同じメタノール・リン酸緩衝液で行ない, 血清の場合は標準液の希釈を *consera* で行ない, いずれもパーパーディスク法でbioassayした。検定菌は *M. luteus* ATCC 9341株で, 測定培地はHeart Infusion Agar(栄研)を用いた。

2. 実験成績

4例の皮膚組織内, 血清中TE-031濃度の測定結果をTable 1に示す。症例1~3では, 4時間から5時間40分の間に4.20 $\mu\text{g/g}$ から6.35 $\mu\text{g/g}$ の組織内濃度を示し, その時の血清中濃度は0.70 $\mu\text{g/ml}$ から1.23 $\mu\text{g/ml}$ であり, 組織内濃度は血清中濃度のそれぞれ5倍から6倍の高濃度を示した。また, 症例4においても皮膚組織内濃度が血清中濃度を凌駕していた。

III. 臨床効果

1. 治験方法

1) 対象

昭和61年7月から9月に至る3ヶ月間に, 帝京大学皮膚科を訪れた患者のうち, 化膿性の皮膚疾患に罹患した成人を主として対象とした。症例数は総計17例であったが3例が脱落したため14例について検討した。年齢分布は11歳から74歳であった。なお, ①妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性のある婦人, ②基礎疾患が重篤で治療の継続または判定に影響があると思われる症例, ③高度の心・肝・腎機能障害を有する症例, ④マクロライド系抗生物質に重篤なアレルギーまたは過敏症の既往のある症例, ⑤その他主治医が本剤の投与を不適当と判断した症例は除外した。

2) 投与方法

TE-031錠を1日投与量200mgから400mgとし, 1日2回分割経口投与した。1回量は原則として食前投与の

場合100 mg または150 mg, 食後投与の場合150 mg または200 mg とした。原則として14日間連続投与を目標として投薬を行なったが、それ以前に効果の確認できた症例も判定に加えた。併用薬として他の抗生物質はもちろん、消炎・解熱効果のある薬剤の投与は禁止し、局所に対しても原則として殺菌効果のある外用剤の適用を行なわなかった。

3) 外科的処置

原則として皮下膿瘍以外は行なわなかった。やむを得ず外科的処置を行なった場合には、調査表の所定の欄に処置法等を記載した。

4) 細菌学的検査

投与開始前に病巣から菌を分離し、その後経過を追ってこれを実施した。滅菌綿棒で病巣部から採取し、ケンキポーター内の寒天に検体付着部分を埋め込み密栓後5℃程度に冷却、遅くともその日の夕刻までに検査施設に発送した。

5) 臨床検査

原則として治療開始日、終了日にこれを実施したが、投薬が長期にわたった場合や患者に異常を認めた場合は、随時これを施行した。

6) 薬効評価

症例を次の6群に分けて、それぞれについて固有のケースカードを使用して治療経過を各群について適当と思われる評価項目(下記カッコ内)を定めて、その程度を治療開始日、3日後、7日後、10日後、14日後に観察することにより改善度および最終全般改善度、有用性について評価を行なった。

第Ⅰ群:毛嚢炎, 集簇性痤瘡

(丘疹, 膿疱, 硬結)

第Ⅱ群:癬, 癬腫症, よう

(硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹)

第Ⅲ群:伝染性膿痂疹, 膿痂疹性湿疹

(水疱, びらん, 発赤, 発疹新生)

第Ⅳ群:丹毒, 蜂窩織炎, 表在性リンパ管(節)炎, 瘰癧, 化膿性爪囲炎, 感染性血栓性静脈炎, 慢性膿皮症

(硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹)

第Ⅴ群:皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤, 肛門周囲膿瘍

(硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹)

第Ⅵ群:感染性褥瘡および外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染

(自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 膿苔付着, 浸出液)

2. 治験結果

1) 臨床効果

今回治験を行なった17例中脱落例3例を除いた14例の一覧表をTable 2, 3に示す。

内訳は、第Ⅰ群:8例

第Ⅱ群:2例

第Ⅲ群:1例

第Ⅳ群:2例

第Ⅴ群:1例

第Ⅵ群:0例

であって、全体としての臨床効果は著効4例、有効4例、やや有効3例、無効3例であり有効率は57.1%であった。投与期間は最低3日、最長14日で平均9.8日であり、1日投与量は200 mg 2例、300 mg 7例、400 mg 5例で総投与量は最少800 mg、最大5600 mg で平均3257 mg であった。

次にこれを群別に示すと第Ⅰ群は毛嚢炎7例、集簇性

Table 1 Skin and serum concentrations of TE-031 after single oral administration of 200mg

No.	Sex	Time after administration (h : min)	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)	
			Skin	Serum
1	F	4 : 00	6.25	
		4 : 15		1.11
		5 : 15	6.15	
2	F	4 : 30	5.90	1.23
		5 : 40	6.35	
3	F	4 : 30		0.70
		4 : 50	4.20	
4	F	4 : 20	2.10	1.45

Table 2 Clinical results of TE-031

No.	Age	Sex	Group	Diagnosis	Severity	Complication Underlying disease	Administration		Pretreat- ment	Surgical treatment	Organism	MIC*	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side- effects
							$\frac{\text{Dose (mg)}}{\text{Day}} \times$ Duration (days)	Total dose (g)							
1	29	F	I	Folliculitis	Moderate	—	400×14	5.6	—	—	<i>B. subtilis</i> (+)	—	Excel- lent	WBC ↓	
2	21	M	I	Folliculitis	Severe	—	400×14	5.6	—	—	—	Unknown	Fair	—	
3	15	F	I	Folliculitis	Severe	Atopic dermatitis	200×13	2.6	—	—	<i>P. acnes</i> (#)	<0.025	Eradi- cated	Good	—
4	22	F	I	Folliculitis	Severe	—	400×14	5.6	—	—	<i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.1	Unknown	Fair	—
5	44	M	I	Folliculitis	Moderate	Scabies	300×14	4.2	—	—	—	—	Unknown	Poor	—
6	20	F	I	Folliculitis	Moderate	Atopic dermatitis	300×3	0.9	—	—	—	—	Unknown	Excel- lent	—
7	38	M	I	Folliculitis	Moderate	Insect sting	300×14	4.2	—	—	—	—	Unknown	Good	—
8	53	M	I	Acne conglobata	Moderate	—	300×7	2.1	—	—	<i>Staphylococcus</i> sp. (#)	0.1	Unknown	Poor	—
9	74	F	II	Furuncle	Moderate	—	300×7	2.1	—	—	—	—	Unknown	Fair	Diar- rhea
10	23	F	II	Furunculosis	Moderate	Tinea + Infection	300×13	3.9	CEX (Poor)	—	<i>S. pyogenes</i> (#)	0.05	Eradi- cated	Excel- lent	—
11	11	F	III	Impetigo contagiosa	Moderate	—	200×4	0.8	—	—	<i>S. aureus</i> (#)	>100	Unknown	Poor	—
12	49	F	IV	Phlegmon	Moderate	—	400×4	1.6	—	—	<i>S. aureus</i> (#)	0.2	Eradi- cated	Excel- lent	—
13	63	M	IV	Phlegmon	Moderate	—	400×13	5.2	—	—	<i>Staphylococcus</i> sp. (+)	0.05	Unknown	Good	—
14	37	F	V	Infected atheroma	Mild	—	300×4	1.2	—	—	<i>Staphylococcus</i> sp. (#)	0.05	Eradi- cated	Good	—

* · TE-031, inoculum size 10⁶cfu/ml

瘡瘍1例の計8例で、著効2例、有効2例、やや有効2例、無効2例で有効率50%であった。分離菌は *B. subtilis* 1例、*P. acnes* 1例、*Staphylococcus* sp. 2例であって、それらに対する TE-031の MIC は *P. acnes* で $0.025 \mu\text{g/ml}$ 未満、*Staphylococcus* sp. で $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。なお *B. subtilis* は起炎菌とは決定されないため測定は行なわなかった。

第Ⅱ群では疔1例、癰腫症1例で、著効1例、やや有効1例で有効率50%であった。分離菌は癰腫症より *S. pyogenes* が分離され MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

第Ⅲ群では伝染性膿痂疹1例で、臨床効果の結果は無効であった。*S. aureus* が分離され MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であった。

第Ⅳ群は蜂窩織炎2例で、著効1例、有効1例で有効率100%であった。*S. aureus*、*Staphylococcus* sp. がそれぞれに分離され、その MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

第Ⅴ群は感染性粉瘤の有効症例1例であったが、*Staphylococcus* sp. が分離され MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 細菌学的効果

今回の分離菌に対する本剤の細菌学的効果の結果は Table 2のとおりである。全体では14例中8例より起炎菌と考えられる菌が検出され、うち4例で菌消失したが残り4例では不明であった。これを菌別にみると *S. aureus* では消失1例、不明1例で、この不明例は MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であり、消失例では MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus* sp. では消失1例、不明3例であった。*P. acnes* は消失例1例のみで、MIC は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 未満、*S. pyogenes* も消失例1例のみで MIC は 0.05

$\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 副作用

今回の治療では消化器症状として軽度の下痢を1例に認めたが、その後の症状の経過は不明であり、本剤との因果関係についての判定は関係があるかもしれないものであった。また、脱落の3例中本剤との関係があると思われる胃部不快感を1例に認めたが、3日目以後来院せず、経過は不明である。その他胃痛、悪心、腹部膨満感、胃部不快感、食欲不振などの消化器症状を訴えたものはなく、蕁麻疹、中毒疹などのアレルギー性皮膚症状を訴えたものも認めなかった。その他視力、聴力、味覚に対する副作用も認められなかった。一方、検査値異常は今回の全症例中、治験前後に検査を行なった7例について検討し1例に軽度の白血球減少を認めたが、その後の症状の経過は不明で、本剤との因果関係の判定は関係があるかもしれないものであった。また、1例に軽度の GOT、GPT の上昇を認めたが、異常値の発現は以前よりとのことで、また症状の経過も不明であり、本剤との因果関係はなしと判定した。その他の症例については、特に治験前後に検査値異常を認めなかった。

IV. 考 察

皮膚科領域の感染症は、主としてブドウ球菌を起炎菌とするものであり、*S. aureus* によるものが首位を占める。しかし皮膚科領域には、毛嚢炎のように *S. epidermidis* や *P. acnes*、*P. granulosum* を起炎菌とする疾患があり、また集簇性瘡瘍のように慢性膿皮症の一型と考えられ、細菌感染以外に、細菌感染に対する個体の体質的因子、特に毛嚢脂腺系の生育異常や結合織の異常反応が重

Table 3 Overall clinical efficacy

Diagnosis	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Folliculitis Acne conglobata	8	2	2	2	2	50.0
Furuncle Furunculosis	2	1		1		50.0
Impetigo contagiosa	1				1	0
Phlegmon	2	1	1			100
Infected atheroma	1		1			100
Total	14	4	4	3	3	57.1

視されている疾患がある¹⁻³⁾。

今回、著者らが施行した14症例を検討してみると、全体の有効率は57.1%と低い値であった。しかしその内訳を検討してみるとI群の毛囊炎、集簇性痤瘡が14症例中8例を占めており、I群のみの有効率は50%と低値であった。分離菌については起炎菌と思われるものは8症例中3例しか検出されておらず、また、そのMICに関しては十分に低い値であった。以上のことよりI群の疾患に関しては、細菌感染のほかに種々の因子の関連を考えさせる。II群は2例のみで有効率50%であったが、その内やや有効の症例に関しては菌が検出されておらず、細菌学的効果は不明であった。III群は1例のみで無効例であったが、分離菌の *S. aureus* は MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、同時に施行した EM でも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、JM 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、ABPC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。IV群は2例で有効率100%であった。分離菌は *S. aureus* および *Staphylococcus* sp. で、*S. aureus* に関しては0.2 $\mu\text{g/ml}$ で EM と同等であった。第V群の感染性粉瘤の有効例よりの分離菌は *Staphylococcus* sp. (coagulase negative) であったが、MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で EM、JM より1-2濃度低い値であった。マクロライド系抗生物質に対してブドウ球菌は感受性株と耐性株が明瞭に分かれ、中等度の耐性がほとんど存在しないという報告があるが⁴⁾、今回の治験結果においても、臨床的にもまた MIC 値に関してもマクロライド系抗生物質の特徴がみられ、効くものには良く奏効し、

効かないものには効かないという結果が出ているように思われる。

組織内移行に関して、マクロライド系抗生物質は血中濃度は高くならないが、組織内移行が良く、皮膚内濃度も血中濃度と同レベルに達すると言われている⁵⁾。しかし、今回の著者らの実験結果では、4例中3例で組織内濃度が血清中の5倍から6倍の濃度を示し、本剤が極めて皮膚組織への移行の良い薬剤であることが示された。以上のことは、本剤は皮膚化膿性疾患に対して、その起炎菌が感受性菌であるならばすぐれた効果を表わすことを示唆していると思われる。

以上、最近開発された皮膚組織内への移行の極めて良いマクロライド系抗生物質、TE-031について皮膚科学的検討を行なった。

文 献

- 1) VON D. MEIREN, L. & MORIAME, G Arch. belg. Dermat., 11 : 155, 1955 : ref. Zbl. Haut-u. Geschl. Krht., 94 : 347, 1956
- 2) LANGHOF, H. : Dermat. Wschr., 126 : 897, 1952
- 3) 野波英一郎 : 皮膚臨床23(6)特 : 21 ; 537-542, 1981
- 4) 荒田次郎, 山本康生, 池田政身 : 皮膚臨床26(7)特 : 24 ; 721-739, 1984

TE-031(A-56268) IN TREATMENT OF SKIN INFECTIONS

SHINTARO HANAWA, KUMI YAGI and HISASHI TAKAHASHI

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo

From July through September 1986, we carried out a clinical study on TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, by orally administering the drug to 14 patients(3 of the original 17 having dropped out)with purulent skin disease. The patients were divided into Group I, 8 cases of folliculitis, etc. ; Group II, 2 cases of furuncle, etc. ; Group III, one case of impetigo contagiosa ; Group IV, 2 cases of phlegmon ; and Group V, one case of infected atheroma. Evaluation of clinical efficacy was : excellent 4, good 4, fair 3, and poor 3 cases, with an efficacy rate of 57.1%. We surmise that this low efficacy rate was partly because many patients in Group I had moderate or severe folliculitis or acne conglobata.

Four patients were given 200 mg of TE-031 orally, skin tissue specimens were collected about 4 hours later, and the concentration of TE-031 determined. The highest level detected was 6.35 $\mu\text{g/g}$, and in 3 of the 4 it was 5-6 times higher than in serum.