

皮膚科領域における TE-031 の基礎的、臨床的検討

池田政身・山本康生・玉木宏幸・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室

(主任: 荒田次郎教授)

マクロライド系の新しい内服抗生剤である TE-031 につき皮膚科学的に検討した。

1. 皮膚感染病巣より分離の *S. aureus* 51 株に対する TE-031, Oleandomycin (OL), Erythromycin (EM), Clindamycin (CLDM), Lincomycin (LCM) の MIC を測定した。MIC 分布では CLDM < TE-031 \approx EM < LCM < OL で CLDM が最もすぐれ、TE-031 の感受性株の MIC 分布のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ で EM とほぼ同等。MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は TE-031 は 64.7%, CLDM は 49.0% であった。

2. ラットに TE-031 を 100 mg/kg 経口投与し、TE-031 の血清および皮膚内濃度を検討した。血清内および皮膚内濃度はそれぞれ 30 分後 $5.1 \mu\text{g/ml}$, $4.3 \mu\text{g/g}$, 1 時間後 $8.6 \mu\text{g/ml}$, $10.6 \mu\text{g/g}$, 2 時間後 $10.5 \mu\text{g/ml}$, $16.0 \mu\text{g/g}$, 4 時間後 $7.1 \mu\text{g/ml}$, $14.0 \mu\text{g/g}$, 8 時間後 $6.2 \mu\text{g/ml}$, $13.0 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であった。

3. 臨床応用として皮膚科領域感染症 18 例に TE-031 を投与し、著効 9 例、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 3 例、脱落 3 例で有効率は 66.7% であった。本剤によると思われる副作用は認められなかった。

Erythromycin (EM) から合成された新しいマクロライド系の内服抗生剤である TE-031 を皮膚科領域感染症に使用し、その基礎的実験成績および臨床成績について検討を行った。

I. 方法と材料

1. 感受性

当科外来を受診した皮膚感染症患者から分離した *S. aureus* 51 株に対する TE-031, Oleandomycin (OL), EM, Clindamycin (CLDM), Lincomycin (LCM) の MIC を化学療法学会標準法に準じて測定した。増菌用培地としては Mueller Hinton broth (BBL), 測定用培地として Mueller Hinton agar (BBL) を使用した。接種菌量は 10^6 cells/ml で実施した。

2. ラット生体内濃度

約 200 g のウイスター系雄ラット各 4 匹を用い、TE-031 を 100 mg/kg 経口投与し、投与 30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 8 時間後にエーテル麻酔下に血液および皮膚を採取した。血液は遠沈した後、血清を分離し、それを試料とした。皮膚はラットの背を剃毛し、アセトンにて汚れを除去した後採皮し、皮下脂肪織をハサミにて切除したものをを用いた。採皮片をハサミにてできるだけ細切したあと、2 倍量の PBS に浮遊させた後、polytron 高速ホモゲナイザーにてホモゲナイズし、1 時間静置した後、高速遠沈 (4°C , $21,700\text{G}$, 10 分) を行い、その上清を皮膚の試料とした。Bioassay 法としては *M. lu-*

teus ATCC 9341 を検定菌としペーパーディスク法にて測定した。なお標準液の希釈には血清内濃度測定の場合は Consera を、皮膚内濃度測定の場合は $1/15 \text{ M}$ リン酸緩衝液 (pH 7.2) を用いた。また、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。

3. 臨床的検討

高知医科大学皮膚科にて経験した皮膚感染症 18 例、すなわち、瘡 2 例、瘡腫症 1 例、癬 1 例、蜂巣炎 3 例、毛包炎 1 例、二次感染 4 例、感染粉瘤 4 例、膿瘍性穿掘性頭部毛包炎 2 例の計 18 例に使用した。内服量および内服方法は 1 日 200 mg の 2 分服が 1 例、1 日 300 mg の 2 分服が 17 例である。原則として食前投与にて行った。効果判定は、判定基準に基づいてなされた。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。

II. 結 果

1. 感受性

Fig. 1 に MIC の累積曲線を示す。感性株の MIC のピークは TE-031 が $0.39 \mu\text{g/ml}$, OL が $1.56 \mu\text{g/ml}$, EM が $0.39 \mu\text{g/ml}$, CLDM が $0.1 \mu\text{g/ml}$, LCM が $0.78 \mu\text{g/ml}$

であった。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は TE-031が33株、64.7%、OL が30株、58.8%、EM が31株、60.8%、CLDM および LCM が25株、49.0%であった。

2. ラット生体内濃度

Table 1および Fig. 2に示す。TE-031の血清中濃度は30分後、1時間後、2時間後、4時間後および8時間後

Fig. 1 MIC against *S. aureus* (10^6 cells/ml)

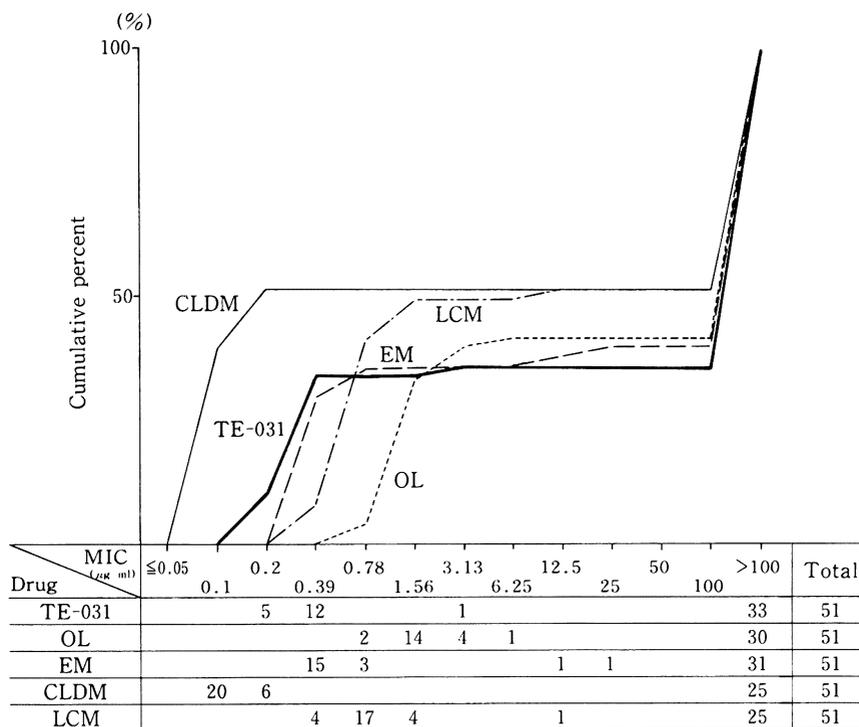


Table 1 Serum and skin levels of TE-031 after oral administration of 100mg/kg to rats (n=4)

Item	No.	Time (h)				
		1/2	1	2	4	8
Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1	4.6	6.2	10.4	6.0	4.1
	2	4.9	9.1	10.4	7.0	10.4
	3	4.7	10.2	10.4	6.9	5.8
	4	6.1	9.0	10.7	8.6	4.5
	Mean \pm S.D.	5.1 \pm 0.69	8.6 \pm 1.71	10.5 \pm 0.15	7.1 \pm 1.01	6.2 \pm 2.89
Skin concentration ($\mu\text{g/g}$)	1	3.4	7.8	17.6	10.6	11.0
	2	4.4	12.2	10.8	16.0	12.0
	3	4.2	11.8	16.6	14.2	21.0
	4	5.0	10.6	19.0	15.0	7.8
	Mean \pm S.D.	4.3 \pm 0.66	10.6 \pm 1.99	16.0 \pm 3.60	14.0 \pm 2.35	13.0 \pm 5.66

Test organism : *M. luteus* ATCC9341

がそれぞれ5.1, 8.6, 10.5, 7.1および6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 皮膚内濃度はそれぞれ4.3, 10.6, 16.0, 14.0および13.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ (湿重量)($n=4$)であった。

3. 臨床成績

18例の症例一覧を Table 2 に示す。18例中 3例は来院せず、脱落例となった。解析対象15例中著効 9例, 有効 1例, やや有効 2例, 無効 3例で有効率は66.7%であった。疾患別では癰, 癰腫症、癰 4例中著効 1例, 有効 1例, やや有効 1例, 無効 1例, 毛包炎 1例中著効 1例, 二次感染 3例中著効 2例, やや有効 1例, 蜂巣炎 2例中著効 1例, 無効 1例, 感染粉瘤 4例中著効 3例, 無効 1例, 膿瘍性穿掘性頭部毛包炎 1例中著効 1例であった。病巣より分離された菌は *S. aureus* 7株, *Staphylococcus* sp. 2株, *Streptococcus* group G が 1株であった。分離菌に対する TE-031 の MIC では *S. aureus* 7株中 4株が高度耐性株であったが他の株は感性であった。また, 本剤によると思われる副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考 案

TE-031 の *S. aureus* に対する MIC($10^6/\text{ml}$ 接種)の測定の結果, 感性株の MIC のピークは0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と EM とほぼ同等であったが, MIC 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株が33株, 64.7%も存在しており, EM の60.8%, OL の58.8%, CLDM および LCM の49.0%に比べて多かった。

ラット生体内濃度では皮膚内濃度が血清中濃度に比べ長時間保たれ, 4時間後および8時間後では皮膚内濃度がそれぞれ14.0, 13.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ と血清中濃度の約2倍となっている。一般にマクロライド系薬剤とリンコマイシン系薬剤は組織内移行がよく, 皮膚内濃度も血清中濃度とほぼ同じレベルに達する。我々が CLDM で検討した結果でも皮膚内濃度と血清中濃度がほぼ同じであった。TE-031 はこれらと比較して皮膚への移行が非常に良いといえる。

臨床成績では解析対象15例中著効 9例, 有効 1例, やや有効 2例, 無効 3例と有効率は66.7%であった。MIC の結果からは TE-031 の MIC100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株が64.7%と多く, また今回使用した症例から分離した 7株の *S. aureus* に対する TE-031 の MIC をみても100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株が 4株検出されている。しかし, 高度耐性 *S. aureus* の検出された症例のうち癰と二次感染の各 1例では臨床効果は著効が得られた。今回の臨床検討においては, 材料採取は注射針における穿刺のみにとどめており, 従来のごとき切開排膿は行っていないので, 穿刺の臨床効果に及ぼす影響は比較的少ないものと考えられる。従ってこの臨床効果の良さは従来のマクロライドに比し, 本剤の吸収が良く, かつ皮膚内移行が良好な点と, いわゆる sub MIC の概念で説明できるのではないかと思われる。すなわち, *S. aureus* SMITH および

Fig. 2 Serum and skin levels of TE-031 after oral administration of 100mg/kg to rats ($n=4$)

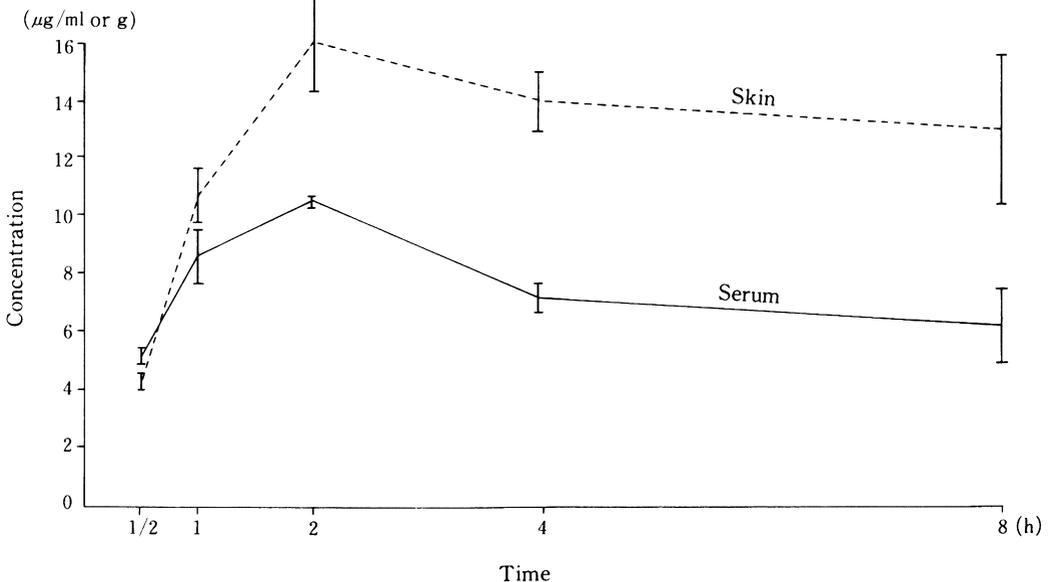


Table 2 Clinical results of TE-031

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg×days)	Organism	MIC : 10 ⁶ /ml (μ g/ml)	Clinical result	Side- effects	
1	78	M	Folliculitis	300×6	<i>S. aureus</i>	0.2	Excellent	(-)	
2	56	F	Furuncle	300×12	<i>S. aureus</i>	>100	Excellent	(-)	
3	28	M	Furuncle	300×14	<i>S. aureus</i>	0.1	Good	(-)	
4	30	M	Furunculosis	300×8	<i>S. aureus</i>	>100	Fair	(-)	
5	54	M	Carbuncle	300×6	<i>S. aureus</i>	>100	Poor	(-)	
6	28	M	Cellulitis	300×3	Unknown	—	Excellent	(-)	
7	86	M	Cellulitis	300×12	Unknown	—	Poor	(-)	
8	32	M	Cellulitis	Drop out					
9	68	M	Infected atheroma	300×11	Unknown	—	Poor	(-)	
10	51	M	Infected atheroma	200×8	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.1	Excellent	(-)	
11	23	M	Infected atheroma	300×14	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.1	Excellent	(-)	
12	31	F	Infected atheroma	300×7	<i>S. aureus</i>	0.2	Excellent	(-)	
13	35	M	Perifolliculitis capitis	300×4	Unknown	—	Excellent	(-)	
14	35	M	Perifolliculitis capitis	Drop out					
15	68	F	Secondary infection	300×4	<i>S. aureus</i>	>100	Excellent	(-)	
16	51	M	Secondary infection	300×9	<i>Streptococcus</i> group G	0.1	Excellent	(-)	
17	31	F	Secondary infection	300×9	Unknown	—	Fair	(-)	
18	47	M	Secondary infection	Drop out					

E. coli 94による感染に対しては、各種抗生剤がMIC以下の血清中濃度の投与量で高率に生残するマウスが認められ、有効性が確認されている²⁾。マクロライド系薬剤では確認されていないがTE-031でもsub MICの血清中濃度で*in vivo*における効果があり、そのために*in vitro*における抗菌力以上に臨床効果が発現したのではないかと推測する。

文 献

- 1) 荒田次郎, 山本康生, 洲脇正雄, 野原 望: 皮膚科領域におけるClindamycin-2-phosphate. *Jap. J. Antibiotics* 30: 114~116, 1977
- 2) 小川正俊: Sub MIC(最小発育阻止濃度以下)の抗菌薬の*in vivo*効果。 *Chemotherapy* 34: 1~7, 1986

TE-031(A-56268)IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA, YASUO YAMAMOTO, HIROYUKI TAMAKI and JIRÔ ARATA
Department of Dermatology(Director : Prof. J. Arata), Kochi Medical School, Kochi

We carried out dermatological studies on TE-031(A-56268), a newly-developed macrolide antibiotic for oral administration.

1. The MICs were determined for TE-031, oleandomycin(OL), erythromycin(EM), clindamycin(CLDM) and lincomycin(LCM) against each of 51 strains of *S. aureus* isolated from lesions of patients with skin infections. Comparison of the MIC distribution of these drugs showed $CLDM < TE-031 \cong EM < LCM < OL$; CLDM was thus the most potent of these antibiotics. The peak of the MIC distribution of TE-031 against sensitive strains was $0.39 \mu\text{g/ml}$, which was approximately the same as for EM. Highly resistant strains, showing MICs of $100 \mu\text{g/ml}$ or more, accounted for 64.7% of the total strains in relation to TE-031 and 49.0% in relation to CLDM.

2. TE-031 was orally administered to rats($n = 4$) in a dose of 100 mg/kg , and the concentrations in serum and skin of the animals were determined. The following serum and skin concentrations were found: $5.1 \mu\text{g/ml}$ and $4.3 \mu\text{g/g}$ at 30 min after dosing, $8.6 \mu\text{g/ml}$ and $10.6 \mu\text{g/g}$ at 1 hour, $10.5 \mu\text{g/ml}$ and $16.0 \mu\text{g/g}$ at 2 hours, $7.1 \mu\text{g/ml}$ and $14.0 \mu\text{g/g}$ at 4 hours and $6.2 \mu\text{g/ml}$ and $13.0 \mu\text{g/g}$ at 8 hours.

3. As a clinical study, TE-031 was orally administered to 18 patients with dermatological infection. Clinical efficacy evaluation showed 9 excellent cases, 1 good, 2 fair and 3 poor, with 3 drop-outs. The clinical efficacy rate was thus 66.7%. None of the patients experienced any side-effects thought to have been caused by TE-031.