

皮膚科領域における RU 28965錠の基礎的・臨床的研究

下妻道郎・安部正瑞・乃木田俊辰
 松山友彦・五十嵐教之・石橋康正
 東京大学医学部皮膚科学教室

諸種の浅在性皮膚感染症患者を対象として、新しいマクロライド系抗生剤である RU 28965の基礎的・臨床的検討を行った。

これらの患者よりの分離菌は10株分離され、その内訳は *S. aureus* が3株、*Staphylococcus* sp. が2株であり、その他 *P. acnes*, *P. asaccharolyticus*, *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *S. agalactiae* がそれぞれ1株であった。この10株の RU 28965に対する MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、耐性株は2株であった。

RU 28965錠の血清および皮膚組織内移行を調べる目的で、成人6例に対し RU 28965錠150 mg を内服させ、内服後の血中および皮膚組織内の薬剤濃度を測定した。結果は、血清中で内服後115~165分で $0.9\sim 22.4 \mu\text{g/ml}$ 、皮膚組織内では内服後120~150分で $0.37\sim 5.10 \mu\text{g/g}$ であった。

また、諸種の浅在性皮膚感染症に対して RU 28965錠の臨床的検討を行った。対象患者は11例(性別:男7例,女4例,年齢:17~59歳)で、対象疾患の内訳は毛嚢炎3例,癰腫症3例,感染性粉瘤3例,集簇性痤瘡1例,二次感染1例であった。臨床効果は治癒4例,著しく改善1例,かなり改善4例,やや改善1例,不変1例で有効率81.8%という結果をおさめた。また自覚的副作用は認められず、一般臨床検査値異常では1例に好酸球の軽度上昇が認められた。

RU 28965は、エリスロマイシン A の9位のケトンに2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した半合成マクロライド系抗生物質である¹⁾。本剤は胃酸抵抗性にすぐれ、また吸収が良く半減期が長い¹⁾。抗菌スペクトルはエリスロマイシン(EM)とほぼ同様であり、抗菌力もおおむね EM に等しい。また1日投与量の低減に伴い、肝障害などに高い安全性が期待された¹⁾。

そこで今回、我々は黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌などのグラム陽性菌の分離される頻度が高い皮膚感染症に対し、本剤の有効性と安全性を確認するため治験を行い、若干の治療成績を得た。また、本剤の血中および皮膚組織内への移行濃度を検討してみたので併せて報告する。

I. 細菌学的検討

1. 材料と方法

当科を受診した浅在性皮膚感染症患者15例の膿汁を採取し、その膿汁より菌の分離、同定を行い、浅在性皮膚感染症の原因菌の検討を行った。また、分離菌に対する RU 28965の感受性を検討した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて行い、摂取菌量は $10^6/\text{ml}$ とした。

2. 結果

11検体よりの分離菌は10株分離され、その内訳は *S.*

aureus が3株、*Staphylococcus* sp. が2株であり、その他 *P. acnes*, *P. asaccharolyticus*, *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *S. agalactiae* がそれぞれ1株であった。この10株の RU 28965に対する MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、耐性株は2株であった。これらは *Staphylococcus* sp. および *P. aeruginosa* の各1株であり、MIC はともに $>100 \mu\text{g/ml}$ で高度耐性株であった(Table 1)。

II. RU 28965錠投与後の血中および皮膚組織内への RU 28965の移行

1. 材料と方法

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成人6例に対して RU 28965錠150 mg を内服させ、内服後に採血および皮膚生検もしくは切除を行い、血清および皮膚組織内の RU 28965の濃度を測定した。

2. 測定方法

血中濃度測定および皮膚組織内濃度測定では、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を試験菌とした Bioassay 法(薄層カッブ法)により測定した。

3. 結果

結果は、血清中で内服後115~165分で $0.9\sim 22.4 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $10.5 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、皮膚組織内濃度は、採血後生検および切除までの時間があり採血時より

Table 1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Group	Diagnosis	Severity	Daily dose (mg)	Duration (days)	Surgical treatment	Underlying disease	Isolated organism	MIC 10 ⁶ cfu/ml (μ g/ml)	Clinical effect	Side-effects	Utility
1	28 M	70	1	Folliculitis	Mild	200	8	Puncture	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.39	Cured		Extremely useful
2	24 F	51	1	Folliculitis	Mild	300	10		(-)	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.2	Cured		Extremely useful
3	28 M	62	1	Folliculitis	Mild	300	5	Puncture	(-)	<i>B. cereus</i> ↓ (-)	0.1	Cured		Extremely useful
4	52 M	65	2	Furunculosis	Moderate	300	3		Hepaticirrhosis	N.D.		Moderately improved		Slightly useful
5	21 M	82	2	Furunculosis	Severe	400	8	Puncture Incision	Paronychia	<i>Staphylococcus</i> sp.	> 100	Unchanged		Not useful
6	26 F	57	2	Furunculosis	Mild	300	15	Puncture	(-)	<i>P. acnes</i> ↓ (-)	0.05	Cured		Extremely useful
7	35 F	48	5	Infectious atheroma	Moderate	300	14		Adiponecrosis	<i>P. aeruginosa</i>	> 100	Moderately improved		Slightly useful
8	27 M	50	5	Infectious atheroma	Mild	300	14	Puncture	(-)	N.D.		Markedly improved		Useful
9	59 M		5	Infectious atheroma	Mild	200	15	Incision	Atheroma	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.2	Moderately improved		Useful
10	17 M	60	5	Acne conglobata	Moderate	200	16		(-)	<i>S. aureus</i> ↓		Moderately improved	Eosino 2→12.0	Slightly useful
11	28 F	53	6	Secondary infection	Severe	300	8		Hemangioma Chronic radioleuker	<i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i>	1.56 0.39	Slightly improved		Slightly useful

N.D.: Not detected

若干ずれているが、内服後120~150分で0.37~5.10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、平均2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、移行率は19.0%であった(Table 2)。

Ⅲ. 臨床成績

1. 症例および使用法

東京大学医学部皮膚科を受診した浅在性皮膚感染症患者11例に対して、RU 28965錠を経口投与し、臨床成績、細菌学的効果および一般臨床検査成績を含む他覚的副作用を観察した。内服薬の併用は、本剤の効果判定に影響を及ぼすものは避けた。

対象患者の内訳は男7例、女4例の計11例で、年齢は17~59歳であった。

対象疾患は毛囊炎3例(第Ⅰ群)、癰腫症3例(第Ⅱ群)、感染性粉瘤3例(第Ⅴ群)、集簇性瘰癧1例(第Ⅴ群)、二次感染1例(第Ⅵ群)であった。

2. 効果判定

細菌性皮膚疾患に対する抗菌剤の有効性の判定は他覚所見、臨床検査成績、原因菌の減少ないし消失などを考慮して行われる。ここでは、対象疾患別に以下の評価項目を観察し、最終全般改善度を治癒、著しく改善、かなり改善、やや改善、不変、増悪、著しく増悪の7段階

で評価した²⁾。

第Ⅰ群：丘疹、膿疱、硬結

第Ⅱ群：硬結、圧痛、発赤、腫脹

第Ⅲ群：水疱、びらん、発赤、発疹新生

第Ⅳ群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第Ⅴ群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第Ⅵ群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、膿苔附着、浸出液

ただし、本治験の効果判定は上記の基準にそって総合的に下された主治医の判断によった。

3. 治療成績

Table 1に全症例の内訳、分離菌およびRU 28965に対するMICと治療成績のまとめを示した。前記の基準に従って効果判定すると、対象患者11例中治癒4例、著しく改善1例、かなり改善4例、やや改善1例、不変1例であり、かなり改善以上を有効として有効率を算出すると81.8%という治療成績をおさめた。

また、Table 3に疾患別の治療成績のまとめを示した。

4. 副作用

本剤の副作用と思われる他覚症状の異常はなかった。本剤使用後の臨床検査では、症例10に好酸球の軽度上昇(2→12%)をみたのみであった(Table 1)。

Table 2 Serum and cutaneous tissue concentrations of RU 28965 after oral administration of 150 mg

Case No.	Sex	B.W. (kg)	Serum		Cutaneous tissue	
			Time	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Time	Concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	M	85	1:55	4.9	2:00	0.37
2	M	70	2:00	10.1	2:00	1.43
3	M	80	2:00	0.9	2:10	0.38
4	M	49	2:00	16.0	2:30	0.61
5	F	50	2:10	8.5	2:00	4.37
6	M	56	2:45	22.4	2:15	5.10

Table 3 Clinical effect of RU 28965

Group	Diagnosis	No. of cases	Cured	Markedly improved	Moderately improved	Slightly improved	Unchanged	Worsened	Markedly worsened
I	Folliculitis	3	3						
II	Furunculosis	3	1		1		1		
V	Infectious atheroma	3		1	2				
	Acne conglobata	1			1				
VI	Secondary infection	1				1			
Total		11	4	1	4	1	1		

IV. 考 案

マクロライド系抗生物質は、もともとブドウ球菌に効力を有する薬剤として開発されたものであるが、すでに30-40%のブドウ球菌が耐性になっているといわれている³⁾。皮膚感染症では原因菌としてブドウ球菌の占める割合が高く、マクロライド系抗生物質が第一選択剤として用いられることは少ない。

RU 28965に関し今回我々が検討した結果では、臨床分離株9株のうち耐性を示した株は2株見つかり、ともにMICが100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高度耐性株であった。そして、うち1株は *Staphylococcus* sp. であった。

また、今回我々の行ったRU 28965の血中および皮膚組織内濃度の測定より、RU 28965錠150 mg 内服では、血清中で内服後115-165分で0.9-22.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、平均10.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、皮膚組織内濃度は、採血後生検および切除までの時間があり採血時より若干ずれているが、内服後120-150分で0.37-5.10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、平均2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、移行率は19.0%であった。これは同じマクロライド系抗生剤に属するTMS-19-Qの血中および皮膚組織内濃度⁴⁾と比較すると、本剤のほうが投与後比較的あとの時間に測定されているにもかかわらず高い値を示しており、本剤が

吸収されやすく代謝されにくいと思われる。

一方、RU 28965錠内服による治療成績では、11例中治癒4例、著しく改善1例、かなり改善4例、やや改善1例、不変1例であり、かなり改善以上を有効として有効率を算出すると81.8%という治療成績をおさめた。

また、副作用の点では自他覚的な副作用はなく、一般臨床検査値異常では1例に好酸球の軽度上昇が認められた以外には異常を認めず、安全性においても特に問題はないと思われ、皮膚科領域においても有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムIV。RU 28965、盛岡、1987
- 2) RU 28965第二相臨床試験実施要綱、1986
- 3) 紺野昌俊：V. マクロライド系薬剤、その類似物質およびリンコマイシン系薬剤、今日の治療指針：1022、1984
- 4) 渡辺晋一、他：皮膚科領域におけるTMS-19-Q・GC錠の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32：474、1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF RU 28965 IN DERMATOLOGY

MICHIRO SHIMOZUMA, MASANORI ABE, TOSHITATSU NOGITA, TOMOHIKO MATSUYAMA and YASUMASA ISHIBASHI
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University, Tokyo

We studied RU 28965, a new macrolide antibiotic, experimentally and clinically. Minimal inhibitory concentrations of RU 28965 against *S. aureus*, *Staphylococcus* sp., *P. acnes*, *P. asaccharolyticus*, *B. cereus*, *P. aeruginosa* and *S. agalactiae* isolated from clinical specimens were measured.

In a pharmacokinetic study, the concentrations of RU 28965 in serum and cutaneous tissues were estimated after oral administration of 150 mg tablets to 6 patients who underwent skin biopsy or excision. Serum concentrations ranged from 0.9-22.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Cutaneous tissue concentrations ranged from 0.37-5.10 $\mu\text{g}/\text{g}$.

In a clinical study RU 28965 tablets were administered orally to 11 patients with various forms of suppurative dermatosis: folliculitis (3), furunculosis (3), infectious atheroma (3), acne conglobata (1) and secondary infection (1). The overall efficacy was 81.8%. No significant side-effects or abnormal clinical-laboratory findings were noted except for slight eosinophilia in one case.