

皮膚科領域における RU 28965の基礎的、臨床的検討

小原淳伸・赤木 理・神崎寛子

金本昭紀子・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

(主任:野原 望教授)

梅村茂夫

岡山市立市民病院皮膚科

新しい Macrolide 系抗生剤である RU 28965の皮膚科領域での基礎的、臨床的検討を行った。

1. 皮膚細菌感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に対する RU 28965および Erythromycin (EM), Midecamycin (MDM) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC 分布はいずれも感受性株と高度耐性株が明瞭に分かれ、感受性株のピークは RU 28965, EM, MDM で $0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。RU 28965 と EM の $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株はともに全体の 64% であった。

2. ラットに本剤を 20 mg/kg 経口投与し、血清中濃度、皮膚内濃度の推移を bioassay 法にて測定した。皮膚内濃度は 2 時間後にピークに達し、投与 1 時間後より血清中濃度の $1.1 \sim 2.3$ 倍の高値を示した。

3. 33例の成人の皮膚細菌感染症患者に本剤を 1 日 $200 \sim 400 \text{ mg}$ を分 2 食前投与し、25例 (75.8%) が、“治癒”、“著しく改善”、“かなり改善”の効果が得られた。副作用は 1 例に軟便がみられた。

RU 28965 は、フランス、ルセル・ユクラフ社により創製された新しい 14 員環 Macrolide 系抗生物質である。

抗菌スペクトル、*in vitro* 抗菌力は概ね EM と同様であるが、酸に安定で、内服後の吸収および組織移行性に優れ、その *in vivo* 抗菌力は従来の Macrolide 剤より優れている¹⁾。

今回、われわれは本剤の臨床分離 *S. aureus* に対する抗菌力、ラット経口投与時の血清中、皮膚内濃度を測定し、臨床的に皮膚細菌感染症患者に使用したので、以下にその成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 感受性試験

岡山大学皮膚科において、1986年9月から1987年3月に皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* 50株に対する RU 28965, EM, MDM の抗菌力を日本化学療法学会標準法にて測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

2. ラットおよびヒトの血清中、皮膚内濃度

Wistar 系ラット (雄, 200 g 前後) を用い、RU 28965 20 mg/kg を胃管にて経口投与した。5匹を 1 群として、30分、1時間、2時間、4時間後に頸動脈より採血、直ちに断頭し、除毛後背皮を採取した。血液は室温で $3,000 \text{ rpm}$ 20分遠沈し、血清を分離した。皮膚は皮下脂

肪組織を十分除去後、湿重量で 1.5 g を採りハサミで細切した。生理食塩水を 11.5 ml 加え Polytron ホモジナイザーで磨砕し、この 650 mg を採り飽和炭酸ナトリウム 0.1 ml を加え攪拌し、さらに蒸留水 2.5 ml と酢酸エチル 2.5 ml を加え攪拌し、 4°C 、 $3,000 \text{ rpm}$ で30分遠沈し、酢酸エチル層を分離した。これを 40°C で窒素圧射にて蒸発乾固させ、 0.1 M Phosphate buffer (pH 8.0) とアセトニトリルの $4:1$ 混合液 0.1 ml を加え、これを皮膚内濃度用試料とした。

標準曲線作成用標準希釈溶液は、アセトニトリルで RU 28965 を溶解し $1,000 \mu\text{g/ml}$ の標準原液を調整し、皮膚内濃度用として 0.1 M Phosphate buffer (pH 8.0): アセトニトリル ($4:1$) で、血清中濃度用としてラット血清で希釈して $10, 5, 2.5, 1, 0.5, 0.25, 0.1 \mu\text{g/ml}$ の標準溶液を調整した。また、標準原液を 0.1 M Phosphate buffer (pH 8.0) で希釈して $0.25 \mu\text{g/ml}$ の溶液を調整し、リファレンス溶液とした。検定菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いて検定培地を作成し、各培地に検体または標準希釈液に浸透させた 2 枚のディスク ($\phi 8 \text{ mm}$ 東洋濃紙社製) と、リファレンス液に浸透させた 2 枚のディスク (同上) を置き、培養後、阻止円径を読み取り、リファレンス径を用いて阻止円径を補正した後標準曲線を作成し、それにより濃度を算出した。

阻止円径の補正

$$X = X_A - X_C + C$$

X : 補正阻止円径

X_A : 検体阻止円径の平均

X_C : 検体に対するリファレンス径の平均

C : すべてのリファレンス径の平均

また、本剤200 mgを手術時の患者(58歳, 50 kg)に投与し、3時間後に血液と皮下脂肪を除去した皮膚を採取し、日本ルセル社に依頼し bioassay 法にて本剤の濃度を測定した。

3. 臨床症例の検討

岡山大学付属病院および岡山市市民病院皮膚科を受診した15歳以上の皮膚細菌感染症患者に対し、RU 28965を1日200~400 mgを分2食前投与した。投与期間は3日以上とし、原則として投与3日後、7日後、10日後、14日後に自、他覚所見より投与前と比較した全般改善度を治癒(Cured)、著しく改善(Remarkably improved)、かなり改善(Moderately improved)、やや改善(Slightly improved)、不変(Unchanged)、増悪(Aggravated)、著しく増悪(Remarkably aggravated)の7段階で判定し、副作用の有無を観察した。外科的処置は培養のための穿刺以外は行わず、外用療法、他の抗菌剤、鎮痛剤も併用しなかった。原則として投与開始前と終了時に一般細菌培

養を行い、細菌学的効果を陰性化(Eliminated)、一部消失(Decreased)、不変(Unchanged)、菌交代(Replaced)、不明(Unknown)の5段階で判定した。また、可能な症例には投与前と後の臨床検査を施行した。

II. 結 果

1. 感受性試験(Fig. 1)

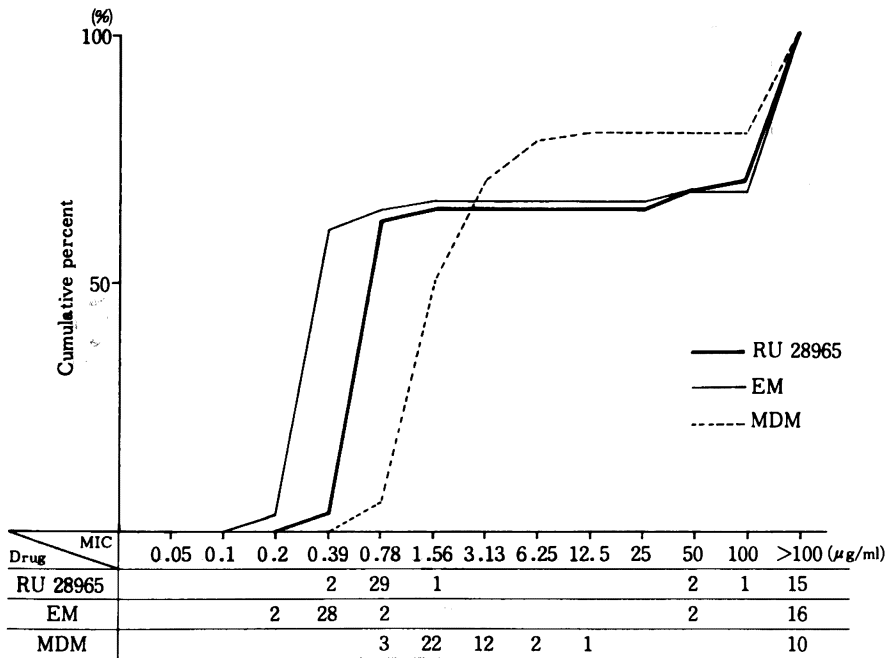
臨床分離 *S. aureus* 50株に対する RU 28965, EM, MDM の MIC 分布のピークは、それぞれ0.78 μg/ml, 0.39 μg/ml, 1.56 μg/ml にあり、EM が最もよい。しかし、RU 28965 と EM の1.56 μg/ml 以下の感受性株はともに全株の64%であった。MDM は前2剤と比べ薬剤感受性が1~2管劣っていた。

2. ラットおよびヒト血清中、皮膚内濃度(Fig. 2, Table 1)

本剤投与後のラット皮膚内濃度の各平均値は、1時間後より4時間まで血清中濃度の1.1~2.3倍高値を示し、1時間後に2.05 μg/gのピークに達した後、緩徐に減少した。ラット血清中濃度の各平均値は、30分後に1.36 μg/mlのピークに達し、やはり緩徐に減少した。

一方、ヒトでの内服3時間後の血清中および皮膚内濃度は、それぞれ1.7 μg/ml, 4.88 μg/gで、皮膚内濃度/血清中濃度比は2.87であった。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (50 strains, 10⁶ cells/ml)



3. 臨床成績 (Table 2, 3)

34例の患者に投与し、1例は投薬不足のため脱落とした。解析対象症例33例の疾患の内訳は、毛包炎8例、癬5例、癩腫症3例、伝染性膿痂疹1例、膿痂疹性湿疹3例、蜂窩織炎1例、化膿性爪囲炎1例、皮下膿瘍1例、集簇性瘰癧2例、感染性粉瘤2例、化膿性汗腺炎1例、二次感染5例であった。1日投与量は200 mgが8例、300 mgが23例、400 mgが2例であった。最終全般改善度は治癒14例、著しく改善7例、かなり改善4例、やや改善1例、不変4例、増悪3例で、かなり改善以上の改善度は75.8% (25/33)であった。細菌学的効果は、菌陰性は8例、不変は3例、不明は22例であった。菌消失率は72.7% (8/11)であった。

副作用は1例(症例3)に投与6日後、軟便をみたが、特別な処置はせず、投薬継続は可能であった。症状は投与中止3日後に消失した。臨床検査値異常は、症例2にGOTの上昇(15→48 IU/L)、尿蛋白の出現(→±)、症例5にGPTの上昇(7→39 IU/L)がみられた。

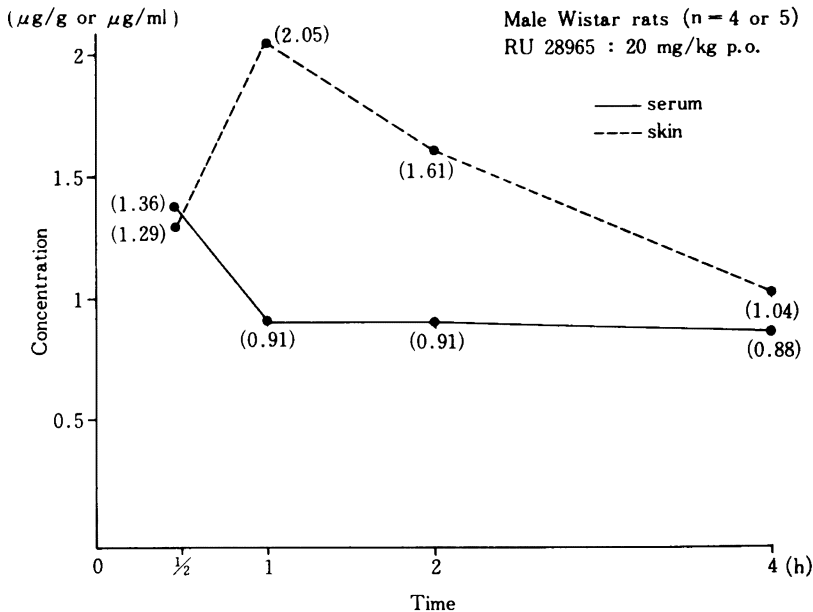
Ⅲ. 考 察

皮膚感染症の分離菌は、荒田ら²⁾によると、癬、癩腫症、“根をもった”毛包炎、よう、蜂窩織炎、膿痂疹では100%近くが *S. aureus* で、感染性粉瘤では約60%が *S.*

epidermidis、約14%がグラム陰性桿菌であり、二次感染では約45%が *S. aureus*、約18%が *S. epidermidis*、約40%がグラム陰性桿菌であった。一方、瘰癧、成人型腋窩汗腺膿瘍、悪臭の強い皮膚悪性腫瘍などは嫌気性菌の関与が考えられる³⁾。*S. aureus* は最も多く分離されるが、本剤に対して感受性株と高度耐性株に明瞭に分かれる。全国集計¹⁾でみると MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株は54.2%で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は36.2%である。EMと比較すると2管程度劣ると考えられる^{1,4)}。これらは、今回われわれの行った感受性試験の結果と同様であった。また、*S. epidermidis* では、MICが1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株は65.5%と *S. aureus* よりもよい結果が得られている¹⁾。しかし、グラム陰性桿菌に対して本剤は感受性が悪い⁵⁾。嫌気性菌では比較的良好な感受性を示す。たとえば、*B. fragilis* では MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株は73.3%、*Peptostreptococcus* 属、*Corynebacterium* 属ではほとんど100%が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株である^{1,5)}。

さて、従来の Macrolide 剤は胃酸に不安定なため、消化管からの吸収に問題があった。しかし、本剤は胃酸抵抗性に優れ、吸収がよく半減期が長い。河野⁴⁾によると、本剤150 mgとEM 400 mg経口投与後の最高血漿中濃度はそれぞれ10.31 $\mu\text{g/ml}$ 、0.88 $\mu\text{g/ml}$ である。Macrolide

Fig. 2 Skin and serum levels of RU 28965 in rats



系薬剤は、皮膚内濃度は血中濃度と同じレベルに達すると思われている²⁾。したがって、皮膚内濃度も高値を示すことは十分考えられる。今回施行したラットでの皮膚内濃度も、投与1時間後より血清中濃度の1.1~2.3倍の高値を示した。本剤の皮膚移行の良好さをうかがわせた。ヒトの皮膚内濃度は、最近の集計¹⁾では血清中濃度より低値のものが多かったが、われわれの行った1例においては、本剤200 mg 内服後3時間の皮膚内濃度は4.88 $\mu\text{g/g}$ で、皮膚内濃度/血清中濃度比は2.87と良好な皮膚内移行を示した。

また、本剤の好中球内移行の検討⁴⁾では、EMより優れ、細胞内/外濃度比は21.87である。さらに、マウスにおける *S. aureus* 感染実験⁵⁾ではEMより良い *in vivo* 抗菌力を示す。

臨床効果は、“かなり改善”以上のものは全体の75.8%であったが、特に嫌気性菌の関与する集簇性癰瘍、化膿性汗腺炎で良かったのは興味深い。副作用は1例に軟便がみられたが、投与終了後すみやかに消失した。臨床検査値異常で2例に肝機能異常がみられたが、これは本剤が肝で代謝を受けるためと思われる。従来 *Macrolide* 剤は、ブドウ球菌に対する作用が静菌的であるため、比較的軽度の皮膚感染症や癰瘍類の使用が多かったが、本剤の組織移行の良好さ、*in vivo* 抗菌力の強さを考えると、臨床応用が拡大される。野原ら⁶⁾が述べるように、生検後の感染予防、嫌気性感染症の関与が疑われる病巣などもその一つである。

RU 28965は皮膚科領域において有用な薬剤と思われる。

Table 1 Serum and skin levels of RU 28965 after oral administration of 20 mg/kg to rats (n=4 or 5)

Hour	No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)
1/2	1	3.20	1.96
	2	N.F.	0.57
	3	0.48	N.F.
	4	0.83	0.99
	5	0.92	1.65
	Mean	1.36 \pm 1.08	1.29 \pm 0.54
1	1	2.20	1.29
	2	0.32	2.31
	3	1.10	1.44
	4	0.48	4.50
	5	0.45	0.72
	Mean	0.91 \pm 0.70	2.05 \pm 1.33
2	1	0.78	0.66
	2	1.20	1.71
	3	0.90	3.90
	4	0.75	0.99
	5	N.F.	0.78
	Mean	0.91 \pm 0.18	1.61 \pm 1.20
4	1	0.38	N.F.
	2	0.57	0.69
	3	1.80	1.95
	4	0.55	0.90
	5	1.10	0.63
	Mean	0.88 \pm 0.52	1.04 \pm 0.53

N.F. : Not forming inhibition zone

Table 2-1 Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Total (g)	Isolated organisms		MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Bacteriological response	Side-effects
				Dose (mg) \times (times) \times (days)			Before	After	Before	After		
1	60	M	Folliculitis	150 \times 2 \times 7	2.1	<i>S. aureus</i>					Eliminated	—
2	27	M	Pemphigus erythematosus	150 \times 2 \times 4	1.2						Unknown	—
3	32	M	Psoriasis vulgaris	100 \times 2 \times 9	1.8						Unknown	Soft stool
4	16	M	Folliculitis	150 \times 2 \times 14	4.2						Unknown	—
5	20	M	Autosensitization dermatitis	150 \times 2 \times 14	4.2	<i>S. aureus</i>		0.20			Eliminated	—
6	66	M	Folliculitis	100 \times 2 \times 8	1.5						Unknown	—
7	67	F	Eczema nummulare	150 \times 2 \times 3	0.9	<i>S. aureus</i>			>100		Unchanged	—
8	31	M	Folliculitis	150 \times 2 \times 7	1.95	<i>S. aureus</i>					Unknown	—
9	55	F	Furuncle	150 \times 2 \times 6	1.65	No growth					Unknown	—
10	82	M	Furuncle	150 \times 2 \times 7	2.1	<i>Staphylococcus</i> sp.			0.2		Unknown	—
11	66	M	Lung cancer	150 \times 2 \times 10	3.0	Unknown					Unknown	—
12	35	F	Furuncle	100 \times 2 \times 4 150 \times 2 \times 5	2.15	<i>S. aureus</i>			>100		Unknown	—
13	32	M	Diabetes mellitus	150 \times 2 \times 3	0.9	Unknown					Unknown	—
14	60	M	Furuncle	150 \times 2 \times 15	4.35	<i>S. aureus</i>			>100		Unchanged	—
15	36	F	Eczema chronicum	150 \times 2 \times 14	4.2	<i>S. aureus</i>			>100		Unchanged	—
16	56	M	Furunculosis	200 \times 2 \times 5	2.0	<i>S. aureus</i>			>100		Eliminated	—
17	32	F	Eczema chronicum	150 \times 2 \times 5	1.95	No growth					Eliminated	—
			Dermatomyositis			<i>S. aureus</i>			0.39		Unknown	—
			Impetigo contagiosa								Eliminated	—

GIR* . Global improvement rating

(Cured, Remark : Remarkably improved, Moderate : Moderately improved, Slight : Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Table 2-2. Clinical results of RU 28965 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Isolated organisms		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		GIR*	Bacteriological response	Side-effects
				Dose (mg) \times (times) \times (days)	Total (g)	Before	After	Before	After			
18	60	F	Underlying disease Eczema impetiginosum	100 \times 2 \times 3	0.6	Staphylococcus sp. Unknown	—	0.2	—	Unchanged	Unknown	—
19	21	F	Eczema impetiginosum	150 \times 2 \times 4	1.2	S. aureus S. aureus	>100 >100	—	—	Unchanged	Unchanged	—
20	78	M	Eczema impetiginosum	100 \times 2 \times 8	1.5	No growth	—	—	—	Cured	Unknown	—
21	59	M	Phlegmon Psoriasis vulgaris, Cholelithiasis	150 \times 2 \times 12	3.45	—	—	—	—	Cured	Unknown	—
22	66	F	Purulent paronychia Psoriasis vulgaris, Cholelithiasis	150 \times 2 \times 7	2.1	S. aureus	0.39	—	—	Remark	Eliminated	—
23	61	F	Subcutaneous abscess	150 \times 2 \times 8	2.25	—	—	—	—	Cured	Unknown	—
24	31	M	Acne conglobata	150 \times 2 \times 22	6.45	Staphylococcus sp. Unknown	>100	—	—	Moderate	Unknown	—
25	33	M	Acne conglobata Tinea pedis	150 \times 2 \times 9	2.7	No growth	—	—	—	Moderate	Unknown	—
26	22	M	Infectious atheroma	100 \times 3 \times 5	1.5	Unknown S. aureus	— 0.39	—	—	Remark	Unknown	—
27	28	F	Infectious atheroma Dermatomyositis	100 \times 2 \times 7	1.4	Staphylococcus sp. Unknown	0.39	—	—	Aggravated	Unknown	—
28	24	M	Hydradenitis suppurativa	200 \times 2 \times 14	5.6	Staphylococcus sp. Unknown	>100	—	—	Remark	Unknown	—
29	37	M	Secondary infection	150 \times 2 \times 5	1.5	S. agalactiae Unknown	0.78	—	—	Remark	Unknown	—
30	60	M	Secondary infection Empysema	150 \times 2 \times 14	4.2	S. aureus Unknown	0.39	—	—	Moderate	Unknown	—
31	76	M	Secondary infection Seborrheic keratosis	150 \times 2 \times 5	1.5	E. coli Staphylococcus sp. P. asaccharolyticus	>100 0.1 0.2	—	—	Cured	Eliminated	—
32	45	M	Secondary infection Rheumatoid arthritis	100 \times 2 \times 4	0.7	No growth	—	—	—	Unchanged	Unknown	—
33	60	M	Secondary infection Psoriasis vulgaris	100 \times 2 \times 8	1.5	S. aureus	>100	—	—	Cured	Eliminated	—

GIR* : Global improvement rating

(Cured, Remark : Remarkably improved, Moderate Moderately improved, Slight : Slightly improved, Unchanged, Aggravated)

Table 3 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/mm^3$)	WBC ($/mm^3$)	Eosino (%)	Plts. ($10^4/mm^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
1	Before	402	4900	0	22.9	28	18	148	0.94	18	139	3.9	104
	After	412	5400	4	22.3	35	26	162	0.89	21	139	4.1	103
2	Before	523	10800	0	24.8	15	20	116	0.43	11	138	4.1	101
	After	523	9600	1	27.5	48	27	143	0.38	10	141	4.4	98
3	Before	572	6500	1	23.1	17	22	46	0.61	12.3	142	4.4	107
	After	569	10100	1	23.6	15	20	54	1.58	11.7	142	4.3	107
4	Before	489	6400	1	28.4	22	22	96	0.37	15.5	140	4.3	103
	After	460	5100	2	27.9	20	21	95	0.62	20.8	140	3.9	103
5	Before	544	5700	2	22.2	16	7	176	0.59	10	148	4.3	107
	After	536	5000	1	22.2	26	39	186	0.30	16	142	3.9	104
11	Before	483	9000	2	25.7	17	12	55	0.44	18.3	140	4.7	106
	After	503	9600	2	22.6	18	13	60	0.45	19.6	138	4.1	102
12	Before	423	5400	3	31.5	14	6	133	0.65	10	140	3.6	107
	After	431	4600	0	22.9	14	7	132	0.44	7	137	3.5	101
13	Before	542	6500	4	23.7	16	16	68	0.62	15.3	139	4.2	102
	After	533	7400	1	26.1	—	—	—	—	—	143	4.4	103
14	Before	481	5800	8	24.2	34	40	192	0.42	14	140	4.1	102
	After	472	6900	6	22.2	24	25	163	0.55	18	141	4.1	103
15	Before	488	10200	—	24.3	15	9	73	0.63	15.4	138	3.5	103
	After	466	6300	1	22	19	7	64	0.52	11.3	140	4.1	104
21	Before	465	7100	3	16.6	18	13	96	0.60	12	145	3.5	104
	After	421	7200	1	22.3	21	14	117	1.16	12	137	4.1	102
22	Before	405	4700	0	20.4	26	19	95	0.44	13.5	142	4.3	107
	After	357	3700	0	18.1	20	15	75	0.34	15.4	139	3.9	104
23	Before	429	3700	2	16.0	47	45	187	0.42	14	141	4.2	104
	After	419	4500	1	14.1	49	41	183	0.39	14	141	3.7	100
24	Before	528	6400	1	24.6	27	42	168	0.82	10	139	4.0	105
	After	511	6100	1	25.9	25	40	142	1.26	14	137	4.1	106
28	Before	557	10000	4	21.1	42	100	169	—	—	—	—	—
	After	533	10900	6	20.3	39	90	177	—	—	—	—	—
30	Before	394	7500	2	19.5	20	10	43	0.58	16.0	141	3.8	102
	After	444	7400	2	20.7	28	17	51	0.32	19.2	139	3.9	102
31	Before	440	5700	1	11.4	20	15	54	0.27	14.1	142	4.4	106
	After	405	4500	1	10.4	16	16	6.1(KA)	0.40	—	—	—	—

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) 荒田次郎, 山本康生, 池田政身: 皮膚科領域における抗生物質の現状. 皮膚科の臨床, 26: 721~739, 1984
- 3) 井上勝平, 緒方克己, 多田 茂, 島田雅己: 嫌気性菌による膿皮症. 皮膚病診療, 8: 949~952, 1986
- 4) 河野 茂: マクロライド. 化学療法の領域, 3: 1025~1032, 1987
- 5) JEAN-FRANÇOIS CHANTOT, ANDRÉ BRYSKIER and JEAN-CLAUDE GASC: Antibacterial activity of Roxithromycin: A laboratory evaluation. The Journal of Antibiotics, 5: 660~668, 1986
- 6) 野原 望, 梅村茂夫: 皮膚細菌感染症に対する新しいマクロライド剤の使い方. Progress in Medicine, 6: 3197~3201, 1986

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF RU 28965 IN DERMATOLOGY

ATSUNOBU OHARA, OSAMU AKAGI, HIROKO KANZAKI, AKIKO KANAMOTO and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology (Director: Prof. Nozomi NOHARA), Okayama University Medical School

SHIGEO UMEMURA

Department of Dermatology, Okayama Shimin Hospital

We basically and clinically investigated a new antibiotic, RU 28965, in the field of dermatology.

1. We compared the minimum inhibitory concentrations (MICs) of RU 28965, erythromycin (EM) and midecamycin (MDM) against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) isolated from skin lesions. For each drug, the sensitive and the highly-resistant strains were clearly separated. The peak of the MIC distribution profile was 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in RU 28965, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in EM and 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in MDM. In RU 28965 and EM, sensitive strains with MICs of less than 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ made up 64% of all strains.

2. We gave 20 mg/kg of RU 28965 orally to male Wistar rats and measured skin and serum concentrations of RU 28965 by bioassay. Skin concentration peaked at 2 h and was 1.1~2.3-fold higher than in serum at 1, 2, 4 h after dosing.

3. We administered RU 28965 orally to 33 patients with skin infections. Twenty-five patients were assessed as cured, remarkably improved or moderately improved. One patient complained of soft stools.