

皮膚科領域における RU 28965の基礎的・臨床的検討

山本康生・玉木宏幸・池田政身・荒田次郎

高知医科大学皮膚科学教室

新しいマクロライド系抗生物質である RU 28965(RU)の皮膚科領域における検討を行った。

1. 臨床分離保存の *S. aureus* 250 株の MIC を RU, エリスロマイシン(EM)について, 10^6 /ml 接種で測定した。RU, EM とともに 2 峰性で, RU は $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 65 株, $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 89 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 90 株, EM は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に 145 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 84 株であった。

2. ラットに RU 20 mg/kg を内服させた場合の 30 分, 1, 2, 4 時間後の血清内, 皮膚内濃度は, 各 2.80, 2.76, 2.23, $1.67 \mu\text{g/ml}$, 1.64 , 2.62 , 3.42 , $2.69 \mu\text{g/g}$ (湿重量)($n=4$)であった。

3. ヒト 4 例に RU 150 mg 単回投与した場合の皮膚内濃度/血清内濃度は, 各 $0.92/3.58$ (1 時間 40 分後), $4.56/\text{N.D.}$ (1 時間 40 分後), $0.87/2.87$ (2 時間後), $0.73/3.03$ (皮膚 2 時間後, 血清 2 時間 30 分後)であった。

4. 当科を訪れた皮膚感染症 12 例に本剤を使用した。著効 5 例, 有効 5 例, 無効 2 例であった。1 例に下痢がみられた。3 例で行った使用前後の臨床検査値の異常変動は認められなかった。

RU 28965(以下 RU)は新しい 14 員環マクロライド系抗生物質である。本剤は EM と同様の抗菌スペクトルを示し, *in vitro* 抗菌力も概ね EM に等しい。胃酸に安定なこと, 吸収にすぐれること, 良好な組織移行性を示すことなどから, *in vivo* 抗菌力は従来のマクロライド系抗生物質に比し 2~50 倍すぐれている¹⁾。

今回, 皮膚科領域での検討を行う機会を得たので以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する抗菌力

高知医科大学皮膚科外来, 入院患者より分離した皮膚感染病巣由来の *S. aureus* 250 株を使用し, 日本化学療法学会標準法に準じて, 10^6 /ml 接種時の MIC を RU, EM について測定した。増菌用培地として Mueller Hinton broth (BBL), 測定用培地として Mueller Hinton agar (BBL)を用いた。ミクロプランターにて菌接種を行った。

2. ラットにおける RU の血清内, 皮膚内濃度の比較

200 g 前後のウイスター系雄ラットの胃内に, RU (20 mg/kg) を金属カテーテルにて投与した。経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投与後 30 分, 1, 2, 4 時間後に, 各時間 4 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に採血, 屠殺し, 背部を剃毛した後背皮を採取した。血清は分離採取し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後細切し, PBS 2 倍量(v/w)を加えて, Polytron 高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし, 1 時間静置した後 4°C , 10,000 rpm, 10 分間遠沈し, その上清を被

験液とした。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。*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とし, 薄層カップ法にて測定した。標準曲線作成用標準希釈溶液は, RU をアセトニトリルで溶解し $1000 \mu\text{g/ml}$ の標準原液を作成し, それを 0.1 M リン酸塩緩衝液:アセトニトリル = 4:1 で希釈調製した。

3. ヒトにおける RU の血清内, 皮膚内濃度の比較

当科に手術目的で入院した患者 4 例に術前 RU 150 mg 1 回投与した後, 術中に採血, 採皮した。なお濃度測定にあたって, ラット血清被験液, 皮膚被験液およびヒト血清, 採皮した皮膚を日本ルセル研究所に送り測定を依頼した。

4. 臨床検討

高知医科大学皮膚科にて経験した皮膚感染症 12 例, すなわち, 毛包炎 2 例, 瘡 3 例, 感染性粉瘤 3 例, 二次感染 2 例, 化膿性爪囲炎, 蜂窩織炎各 1 例に使用した。

1 日使用量は 2 例で 200 mg, 10 例で 300 mg であり, いずれも朝夕食前 2 分服であった。効果判定は判定基準に基づいて担当医の主観的判断によりなされた。判定基準として, 急性膿皮症では, 5 日目までに治癒, 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を除く)までに治癒, 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 日目までに治癒, 著明改善を著効, 改善を有効, やや改善をやや有効, 14 日目までに治癒, 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. 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する抗菌力

Table 1にRU, EMのMIC(10^6 /ml接種)を示す。いずれも2峰性の分布パターンを示す。RUは0.78 μ g/mlに65株, 1.56 μ g/mlに89株, 100 μ g/ml以上に90株, EMは0.39 μ g/mlに145株, 100 μ g/ml以上に84株であった。

2. ラットにおけるRUの血清内, 皮膚内濃度の比較

Fig. 1, Table 2に示す。30分, 1, 2, 4時間後の血清内濃度は4匹平均で, それぞれ2.80, 2.76, 2.23, 1.67 μ g/ml, 皮膚内濃度は1.64, 2.62, 3.42, 2.69 μ g/g(湿重量)であり, ピークは血清内30分後, 皮膚内2時間後であった。

3. ヒトにおけるRUの血清内, 皮膚内濃度の比較

Table 3に示す。皮膚内濃度(μ g/g)/血清内濃度(μ g/ml)は4例それぞれ0.92/3.58(1時間40分後), 4.56/N.D.(1時間40分後), 0.87/2.87(2時間後), 0.73/3.03(皮膚2時間後, 血清2時間30分後)であった。

4. 臨床検討

Table 4に示す。12例に使用し, 著効5例, 有効5例, 無効2例であった。1例に下痢がみられた。3例で行った使用前後の臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 按

RUの *S. aureus* に対するMIC(10^6 /ml接種)は, 全国集計¹⁾で見られているごとく2峰性パターンを示している。100 μ g/ml以上の高度耐性株は, 全国集計においてRU 36.5%(966株中), EM 35.2%(966株中), われわれの結果でもRU 36.0%, EM 33.6%認められた。感受性側のピークでみるとEM 0.39 μ g/ml, RU 0.78 μ g/ml(全国集計)と1管EMの方がすぐれている。

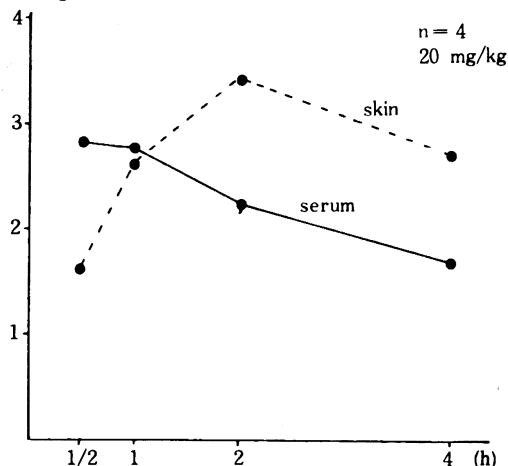
RUをラットに20 mg/kg内服させた時の血清内, 皮膚内濃度のピークはそれぞれ2.80 μ g/ml(30分後), 3.42 μ g/g(2時間後)であり, 血清内濃度に対する皮膚内濃度の比(皮膚移行率)のピーク時は1.22であった。一般にマクロライド系抗生物質は皮膚内移行が良い^{2,3)}とされているが, 本剤もその特徴を有している。

ヒトでの検討(RU 150 mg単回投与)では, 皮膚移行率は3例において0.26, 0.30, 0.24, 平均0.27とラットの場合と比較して劣る。しかし, 全国集計でのRU 150 mg単回投与時の血中濃度のピークは2時間後5.60 μ g/ml($n=24$)であり, ヒトでの皮膚移行率より計算すると皮膚内濃度1.68 μ g/gとなり, 皮膚科領域で問題となる *S. aureus* の感受性側の株はほぼカバーできる。

ラットとヒトでの皮膚移行率に大きな差がみられてい

Table 1 MICs of *S. aureus* (250 strains) from skin infections (10^6 /ml)

MIC	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq	(μ g/ml)
RU 28965				3	65	89	2	1					90
EM			12	145	2		1		5		1		84

Fig. 1 Serum and skin levels of RU 28965 after oral administration to rats (μ g/ml or g) *Micrococcus luteus* ATCC 9341

るが、その理由として以下の点が考えられる。ラットでの検討は経時的に測定した値の各ピーク時値を基としているが、ヒトでの検討はある時間での皮膚移行率であり、ラットでみられるごとく、皮膚内濃度のピークは血清内でのピークよりかなり遅れてみられていることより、そ

の差がでたのではないかと考えられる。

臨床成績は12例中著効5例、有効5例、無効2例で、有効以上10例(83.3%)であった。著効、有効例のうち、分離された *S. aureus* の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性株が3例においてみられた。これらの3例は軽症例で

Table 2 Serum and skin levels of RU 28965 after oral administration to rats

n=4, 20 mg/kg

		<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341				
		Time (h)	1/2	1	2	4
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	No.					
	1	3.01	3.01	3.23	1.66	
	2	2.37	2.71	2.42	2.01	
	3	3.78	2.59	0.13	1.69	
	4	2.05	2.71	3.12	1.30	
	Mean \pm S.D.	2.80 \pm 0.76	2.76 \pm 0.18	2.23 \pm 1.44	1.67 \pm 0.29	
Skin ($\mu\text{g/g}$)	1	1.24	2.39	4.89	3.15	
	2	0.98	2.78	4.47	2.58	
	3	2.65	2.29	0.40	2.89	
	4	1.68	3.03	3.90	2.15	
		Mean \pm S.D.	1.64 \pm 0.73	2.62 \pm 0.34	3.42 \pm 2.05	2.69 \pm 0.43

Table 3 Serum and skin levels of RU 28965 after oral administration in humans

n=4, 150 mg

No.	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341			
	Serum		Skin	
	($\mu\text{g/ml}$)	(min)	($\mu\text{g/g}$)	(min)
1	3.58	100	0.92	100
2	N.D.	100	4.56	100
3	2.87	120	0.87	120
4	3.03	150	0.73	120

Table 4 Clinical summary

No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg \times day)	Organism	MIC	Clinical result	Side- effects	Laboratory data
1	44	F	Folliculitis	200 \times 3	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	(-)	N.D.
2	56	M	Folliculitis	300 \times 8	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	(-)	N.D.
3	16	M	Furuncle	300 \times 8	<i>S. aureus</i>	0.39	Good	(-)	N.D.
4	27	F	Furuncle	300 \times 7	<i>S. aureus</i>	>100	Excellent	(-)	N.D.
5	68	M	Furuncle	300 \times 7	<i>S. aureus</i>	>100	Good	(-)	N.D.
6	28	F	Acute paronychia	300 \times 7	<i>S. aureus</i>	0.39	Excellent	(-)	N.D.
7	41	M	Phlegmon	300 \times 6			Good	Diarrhea	N.D.
8	21	M	Infectious atheroma	300 \times 8	<i>S. aureus</i>	0.78	Poor	(-)	Normal
9	62	M	Infectious atheroma	300 \times 12	C.N.S.	0.2	Good	(-)	N.D.
10	28	M	Infectious atheroma	200 \times 11			Poor	(-)	Normal
11	67	M	Secondary infection	300 \times 8	<i>S. aureus</i>	>100	Excellent	(-)	Normal
12	37	F	Secondary infection	300 \times 3	<i>S. aureus</i>	0.2	Excellent	(-)	N.D.

N.D. : Not done

あり、生体側の持つ自然回復力およびマクロライド系抗生物質の有する抗菌力とは別の抗炎症作用⁴⁾とが相乗して働いたものと推測される。

副作用としては1例に下痢がみられた。本剤によると思われる臨床検査値の異常変動は、施行した3例においては認められなかった。皮膚軟部組織感染症の主体をなす *S. aureus* の本剤に対する MIC の分布からみると、約 36% を占める高度耐性株は治療対象外となるが、感受性側の株は、皮膚内濃度の結果から本剤 1 日 300 mg で治療目的はほぼ達せられるものと思われる。

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) 洲脇正雄, 柏 尚裕, 山本康生, 池田政身, 荒田次郎, 野原 望: 9,3"-di-O-acetyl midecamycin (MOM) の皮膚科領域における基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29: 48~52, 1981
- 3) 山本康生, 玉木宏幸, 荒田次郎: 抗生物質と皮膚薬動力学。日皮会誌96: 1456~1458, 1986
- 4) 鶴見介登, 藤村 一, 水谷 明: マクロライド系抗生物質, とくにエリスロマイシンの抗炎症作用にかんする実験的研究。Chemotherapy 22: 1502~1510, 1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965 IN DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, HIROYUKI TAMAKI, MASAMI IKEDA and JIRÔ ARATA

Department of Dermatology, Kochi Medical School

1. We determined the MICs (10⁶/ml) of RU 28965 and EM against 250 strains of *S. aureus* isolated from skin lesions. MICs of RU 28965 were 0.78 μg/ml in 65 strains, 1.56 μg/ml in 89 strains and ≥100 μg/ml in 90 strains. MICs of EM were 0.39 μg/ml in 145 strains and ≥100 μg/ml in 84 strains.

2. Serum and skin levels of RU 28965 after oral administration (20 mg/kg) were determined in rats. Serum levels were 2.80, 2.76, 2.23, 1.67 μg/ml and the corresponding skin levels were 1.64, 2.62, 3.42, 2.69 μg/g (wet skin) at 0.5, 1, 2 and 4h after administration, respectively (n = 4).

3. Serum and skin levels after oral administration (150 mg) were determined in humans. The ratio of skin levels/serum levels was 0.27 (n = 3).

4. RU 28965 was used clinically in 12 cases of skin infection and the following results were obtained: excellent in 5, good in 5 and poor in 2 cases.

As to side-effects, diarrhea was observed in 1 case. Laboratory data were normal in 3 cases examined.