SY5555の皮膚科領域での基礎的検討

―皮膚感染症由来 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力とラットでの皮膚内移行―

神崎　寛子・鳥越利加子・山田　　琢・阿部　能子
下江　敬生・秋山　尚範・荒田　次郎
岡山大学医学部皮膚科学教室*

新しく開発された経口ペネム系抗菌薬SY5555の抗菌力，ラットにおける皮膚組織移行を検討した。

1．抗菌力：皮膚感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 52株に対するSY5555, cefaclor (CCL), cefatrizine (CFT) のMIC (10^5 CFU/ml) を測定した。本薬のMICのピークは0.06μg/mlであり，CCLとCFTのそれは，それぞれ8，2μg/mlであった。

2．ラットにおける皮膚組織移行：雄ラットにSY5555を200mg/kg胃内投与した際の5，15，30，60，120分後の血漿中および皮膚内濃度はそれぞれ7.39，12.22，9.62，6.73，3.10μg/mlおよび0.92，2.36，1.12，1.68，0.52μg/gであった。

Key words : SY5555, dermatology, MIC, skin level

SY5555はサントリー株式会社生物医学研究所において合成された新規経口ペネム系抗菌物質である。ペネム環上の2位が光学活性なテトラヒドロフリル基により置換されていることを構造的特徴とする[1]。

本薬の抗菌スペクトラムは広域であり，*Pseudomonas aeruginosa* を除く，好気性菌ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す。特に，腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては，既存の経口抗菌薬と比較し優れた抗菌力を示す。また，各種β-lactamaseに対して安定であり，酵素産生株に対しても強い抗菌力を示す[1]。

また本薬は経口投与により小腸を主体とする消化管より吸収され，組織内移行も速やかである[1]。

今回，我々はSY5555の抗菌力およびラットにおける皮膚組織移行について検討した。

I. 材料と方法

1．皮膚感染病巣より分離された *Staphylococcus aureus* に対するMIC

1991年4月から10月の間に当科外来および入院患者の皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 52株を用いて，日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）に準じて 10^5 CFU / ml 接種時のMICをSY5555, cefaclor (CCL), cefatrizine (CFT) について測定した。測定用培地としてMueller-Hinton broth (Difco) を用いた。

2．ラットにおけるSY5555の皮膚内濃度の検討

（実験1）

6週齢のSD系雄ラットの胃内にSY5555を120mg/kg，金属カテーテルを用いて16時間の絶食後に投与し，血漿中，皮膚内濃度を測定した。投与15分後，30分後，60分後，120分後に各時間5匹を1群としてエーテル麻酔下に心臓よりヘパリン加採血，屠殺し，背部を剃毛した後背皮を採取した。血液は遠沈した後，血漿を分離し測定まで氷冷下で保存した。皮膚は皮下組織を剪刀で切除した後，できるだけ細切し2mlのシラスタチン添加1/15M phosphate buffer (pH7.0) を加え，ポリトロンホモジナイザーでホモジナイズし，4℃，12,000×G，30分間遠沈しその上清を皮膚の試料として測定まで氷冷下で保存した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするBioassay (Agar well法) で施行した。なお，標準液は血漿測定用として正常ラット血漿を用いて，皮膚内濃度測定用としてシラスタチン添加phosphate buffer (pH7.0) を用いて希釈して作製した。

（実験2）

6.5週齢のSD系雄ラット (n＝3) の胃内にSY5555を200mg/kg投与し血漿中および皮膚内濃度を，投与5分後，15分後，30分後，60分後，120分後に測定した。皮膚は採取後ドライアイス上で急速凍結し，凍結状態のまま剪刀で細切し2倍量のシラスタチン添加phos-

＊〒700　岡山市鹿田町2-5-1

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Agent	<0.06*	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	Total
SY5555	0	17	12	5	10	2	3	1	0	0	0	2	0	0	52
cefaclor	0	0	0	0	0	2	3	10	14	7	7	5	3	1	52
cefatrizine	0	0	0	0	8	1	14	12	7	5	4	0	0	1	52

*：MIC (μg/ml)

Table 2. Plasma and skin levels of SY5555 in rats

(120mg/kg, p.o.)

	Time (min)	15	30	60	120
Plasma	1	5.34	12.19	3.06	5.97
	2	8.25	5.52	3.78	n.d.
	3	8.14	3.40	2.70	0.61
	4	1.01	8.46	15.52	n.d.
	5	9.35	7.84	9.06	2.31
	Mean	6.42	7.48	6.82	2.96
Skin	1	n.d.	n.d.	0.11	0.14
	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	3	n.d.	n.d.	n.d.	0.11
	4	n.d.	n.d.	0.12	n.d.
	5	n.d.	n.d.	0.12	n.d.
	Mean	n.d.	n.d.	0.12	0.13

n.d.：not detected

phate buffer を加えて氷冷条件下でポリトロンホモジナイザーでホモジナイズした。4℃，15分間遠沈し，その上清を試料として前述の方法でサントリー株式会社医薬センターにて測定した。なお，皮膚内濃度測定用の標準液は，正常ラット皮膚ホモジネート上清を用いて作製した。

II. 結　　果

1．皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する MIC

Table 1 に SY5555, CCL, CFT の MIC を示す。SY5555 の MIC は0.06μg/ml から64μg/ml に分布し，ピークは0.06μg/ml であった。耐性株（MIC> 8 μg/ml）は 2 株のみであり，いずれも methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) であった。CCL は 1 ～> 128μg/ml に分布し，ピークは 8 μg/ml，CFT は 0.5～>128μg/ml に分布し，ピークは 2 μg/ml であった。

2．ラットにおける SY5555 の皮膚内濃度の検討

Table 2 に通常の処理を行った場合（実験 1）のラットにおける本薬の血漿中，皮膚内濃度を示す。皮膚内濃度は60分後で0.12μg/g, 120分後で0.13μg/g でありその他の時間では検出限界以下であった。しかし，皮膚の処理を凍結下で施行する（実験 2）と Table 3 に示すように，5，15，30，60，120分後の皮膚内濃度は 0.92，2.36，1.12，1.68，0.52μg/g となり，15分後に最高皮膚組織内濃度を示した。5，15，30，60，120分後の血漿中濃度はそれぞれ7.39，12.22，9.62，6.73，3.10μg/ml であった。この場合の皮膚組織内移行率は 11～25%であった。

Table 3. Plasma and skin levels of SY5555 in rats

(200mg/kg, p.o.)

	Time (min)	5	15	30	60	120
Plasma	1	8.58	12.63	8.75	7.29	5.26
	2	6.58	12.63	8.23	6.45	–
	3	7.00	11.41	11.89	6.45	0.93
	Mean	7.39	12.22	9.62	6.73	3.10
Skin	1	1.20	1.65	1.19	2.43	0.72
	2	1.19	2.79	0.53	1.38	–
	3	0.38	2.65	1.65	1.23	0.31
	Mean	0.92	2.36	1.12	1.68	0.52

–：no data

III. 考　　案

SY5555 は *in vitro* で極めて良好な抗菌力を示している[1]。当科の臨床分離株での MIC_{80} も0.5μg/ml と CCL, CFT と比較してそれぞれ64倍, 16倍優れており，*S. aureus* に対し良好な抗菌力を示している。

ラットの皮膚内濃度は通常の処理を行うと血漿中濃度に比べ極めて低値であった。採取した皮膚の処理を凍結条件下で施行することにより0.52～2.36μg/g の皮膚内濃度を得ることができた。室温で剪刀で細切した後にホモジネートしている間に抗菌活性が低下してきている。現在のところ本薬を分解する酵素は知られていないが，ラットの皮膚に存在する，室温で短時間に作用する非特異的酵素活性により分解される可能性も否定できない。皮膚組織内移行は約20%とラットにおける他の経口セフェム薬と同等である[2]。

ラットでの皮膚内濃度の検討より投与後15分以内の早期より *S. aureus* の MIC_{80} である0.5μg/ml 以上に皮膚内濃度が達することが予測され，抗菌活性を示すに十分な濃度が得られるものと考えられる。

文　　献

1）國井乙彦，齋藤　篤：第41回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，SY5555，東京，1993

2）秋山尚範，鳥越利加子，山田　琢，阿部能子，下江敬生，神崎寛子，荒田次郎，赤木　理，山本康生，池田政身：ラットにおける各種抗生物質の皮膚内移行について。日皮会誌　101：943～950，1991

Laboratory evaluation of SY5555 in the field of dermatology

Hiroko Kanzaki, Rikako Torigoe, Taku Yamada, Yoshiko Abe, Keisei Shimoe, Hisanori Akiyama and Jiro Arata

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

1. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of SY5555, cefaclor (CCL) and cefatrizine (CFT) were determined, with an inoculum size of 10^5 CFU/ml, against 52 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from lesions of skin infections. The most frequent MIC value of SY5555 was 0.06 μg/ml. CCL and CFT showed most frequent MIC values of 8μg/ml and 2μg/ml, respectively.

2. Plasma and skin levels of SY5555 after oral administration (200 mg/kg, fasting) were determined in rats. Plasma levels were 7.39, 12.22, 9.62, 6.73 and 3.10 μg/ml, and the corresponding skin levels were 0.92, 2.36, 1.12, 1.68 and 0.52μg/g (wet weight) at 5, 15, 30, 60, 120 minutes after administration (n=3～2), respectively.