

【交見演説】

抗生物質軟膏の基礎的研究

信州大学医学部皮膚泌尿器科 谷奥喜平

現在市販されている抗生物質軟膏としては PC 軟膏, CTC 軟膏, OTC 軟膏, TC 軟膏, CP 軟膏, EM 軟膏, LM 軟膏, BTRC 軟膏, FRM 軟膏, GRMN-J 軟膏, Colistin 軟膏, PMX-B 軟膏等があり, これ等の合剤としては BTRC-FRM 軟膏, GRMN-DHSM 軟膏, BTRC-Colistin 軟膏等, 更に FRM-ヒドロコチゾン軟膏がある。且これ等の軟膏基剤としては主として白色ワゼリン, 親水ワゼリンであるが, 極く一部では親水軟膏 (CP), ソルベース (GRMN-DHSM) が用いられている。又その軟膏中の抗生物質濃度は大部分 5 mg/g で, 一部では 10 mg (CP, EM) 又は 30 mg (TC 系3剤) である。以上の如き抗生物質軟膏の基剤が主として白色ワゼリンであり, 尚その濃度が同じく 5 mg/g である理論的実験の根拠が殆んど知られていない。他方最近 PC-アレルギーに於ける感作源, 誘発源として抗生物質軟膏が注目されている。茲に於て我々は抗生物質軟膏の基礎的研究を企てた次第である。我々は抗生物質軟膏の選択は次の基準によつて行ふべきものと考えている。即ち,

- 1) 当該抗生物質の抗菌力並にその協力作用
- 2) 原因菌の感受性
- 3) 軟膏貼用局所皮膚の抗生物質濃度
- 4) 軟膏中の抗生物質力価の持続性
- 5) 軟膏からの抗生物質の遊離度
- 6) 抗生物質軟膏の肉芽組織に対する影響
- 7) 刺戟又は感作による皮膚炎等アレルギーの発生頻度

我々は PC 等 13 種類の抗生物質を夫々白色ワゼリン, 親水ワゼリン, 吸水軟膏, 親水軟膏, ソルベース, カーボワックスに配伍した抗生物質軟膏に就て, 以上の 7 項目を検討して, 後述の如き結論を得た。

I. 抗生物質の抗菌力並にその協力作用

(村田, 桜井, 藤森)

抗生物質の協力作用の実験方法 1) 実験に使用する器具並に細菌は次の如くである。

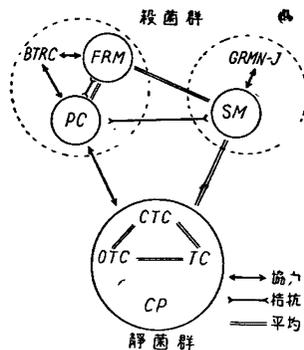
- a) 内径 90 mm のペトリ シャーレ
- b) 外径 8 mm, 内径 6 mm, 高さ 10 mm のカップ
- c) 軟膏基剤はワゼリン
- d) 使用菌は葡萄菌 FDA 209 P 株

2) 各シャーレに基層寒天培地 15.0 cc を分注し, 約 3 時間放置後, FDA 209 P 菌を 2% の割合に加えた寒天培地を 4 cc 宛注入, 種層を作り, 約 1 時間放置後カ

ップを置き, 約 6 時間冷蔵庫に放置後, 37°C 24 時間培養後の結果を判定した。

結果: PC を 500, 1,000, 5,000 u/g と DHSM 1,000, 5,000 mcg/g との間では夫々 PC と DHSM とは拮抗する。又 PC 1,000, 5,000 u/g と OTC 5,000, 10,000 mcg/g との間では夫々協力することを知つた。以上の如く各抗生物質間では石山の協力作用の理論と稍々異なる結果を得, 我々は軟膏基剤に入れる抗生物質の組合せは図に示す如くにすべきであると考えている。

抗生物質の協力と拮抗



り約 20% 高濃度を示した。又 BTRC(500 u/g), FRM (5 mg/g), BTRC (250 mg/g)+FRM (3 mg/g) 吸水軟膏を用い, 皮膚膜片固定器の皮膚濃度を測定した所, FRM と BTRC+FRM とは略同一の濃度を示し, FRM と BTRC との間には *in vivo* でも協力作用があることを知つた。

II. 原因菌の感受性

(村田, 尾沢, 宮下, 桜井)

表在性膿皮症 430 例から分離培養し溶血性葡萄菌, 非溶血性葡萄菌, 溶連菌, 大腸菌, エロゾーネス菌, 変形菌, 緑膿菌の中, 溶血性葡萄菌 333 株 (コアグラゼ陽性), 非溶血性葡萄菌 38 株 (コアグラゼ陽性), 溶連菌 71 株に就て PC, DHSM, CP, CTC, OTC, TC, EM, LM, FRM, BTRC, GRMN 等の感受性をプレート稀釈法で測定した所, 溶葡萄菌に対しては EM>LM>FRM>BTRC>CP>OTC>CTC>TC>DHSM>GRMN>PC, 溶連菌に対しては EM>LM>BTRC>CP>OTC>TC>CTC>DHSM>PC>GRMN>FRMN の順に感受性が高いことを知つた。

III. 軟膏貼用局所皮膚の抗生物質濃度

(谷奥, 三溝, 徳田, 川住)

実験法 1) 体重 2,200~2,700 g の家兎背面に抗生物質軟膏を4~5分塗擦し, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間貼用後の皮膚(正常皮膚, クロトン油皮膚炎局所皮膚)濃度を測定した。

2) 透過性試験用皮膚膜片固定器の表皮側管内に抗生物質軟膏, 皮下側管内に生理的食塩水を入れ, 37°C, 3 時間放置後, 皮膚並に生理的食塩水中の抗生物質濃度を測定した。

以上の実験法では 1) の成績と 2) の夫々とは大部分一致するが, 時には一致しないこともある。以上の如き実験法より得た結果は次の如くである。

1) 軟膏基剤としては, 吸水軟膏>親水軟膏>ワゼリン>親水ワゼリン>ソルベース, カーボワックス>亜鉛華軟膏, ウイルソン氏泥膏の順に, 配伍した抗生物質の皮膚濃度は高くなる。この傾向は水溶性抗生物質で特に著明である。

2) 皮膚濃度がピークに達する時間はソルベース>吸水軟膏, 親水軟膏>ワゼリンの順に早い。

3) 皮膚濃度の持続時間はワゼリン>吸水軟膏, 親水軟膏>ソルベースの順に長い。

皮膚濃度に関係する因子としては, 生体側としては個人差が関係することが大であるが, その他次の因子も関与することを知つた。

1) 皮膚の厚さ: 皮膚の厚さの薄い腹部皮膚の濃度が背面の夫れよりも大である。

2) 炎症の存在: クロトン油皮膚炎局所の抗生物質濃度は正常皮膚部の夫れの2~5倍以上に達する。

3) ヒアルロニダーゼの存在は皮膚濃度を高めることを知つた。

4) ハイドロコチゾンの同時投与は抗生物質の皮膚濃度を低下せしめることを知つた。

5) 人工太陽燈照射は抗生物質の皮膚濃度を上昇せしめる。

6) 自律神経(交感神経)の切断又はクロールプロマジン投与は抗生物質の皮膚濃度を高める。

抗生物質側としては: 1) 配伍すべき抗生物質の濃度を高めると, 皮膚濃度は高くなる。

2) 分子量の大なるものは(BTRC, コリスチン, FRM)は一般に皮膚濃度は低いが, 皮膚濃度は必ずしも分子量に比例しない(TC 群, EM 群)。

3) 水溶性, 親油性により皮膚の抗生物質濃度に差は見出されるが, 親油性(ベンジン易溶性)抗生物質の方が必ずしも皮膚透過性が高いとは云えない。例えば LM(ベンジン易溶性)と酒石酸 LM(水溶性), EM(ベンジン易溶性)と静注用 LM(水溶性), EM(ベンジン易溶性)と静注用 EM(水溶性)との間では吸水軟膏を基剤

とすれば, 共に後者の水溶性抗生物質が滲透し易く, ワゼリン, ソルベースを基剤とすると夫々両者の間では著明な差がない。

4) 軟膏基剤からの遊離度の高い抗生物質が皮膚への透過性が高いと云われている(ROBINSON)が, 後述の如く遊離度の高い抗生物質軟膏, 即ちソルベースに水溶性抗生物質を配伍した抗生物質軟膏の貼用により必ずしも高い皮膚濃度が得られると云うことはない。

軟膏基剤の側としては, 軟膏基剤の種類による差異は前述の如くである。塗擦貼用時間により皮膚濃度が異なることは当然で, 我々も塗擦時間並に貼用時間の差異により, 皮膚濃度が異なることを実証した。

VI. 軟膏中の抗生物質の力価の持続性

(小泉, 小沢, 横溝, 宮下, 須沢)

実験方法 300 cc 栓付コルベンに抗生物質軟膏 0.5 g を取り, エーテル 50 cc を注加し, 10 分間手で振盪する。次いで Buffer(pH 6.0 又は 7.8) 50 cc 注加し, 15分間手で振盪し, 分離用コルベンでエーテルを分離する。この分離したエーテルに Buffer 50 cc を注加し, 15分間手で振盪する。

以上の注加した Buffer を混じて 100 cc としたもののの中から 0.4 cc をとり重層する。

以上の実験方法より得たる結果は次の如くである。基剤では, ワゼリン>親水ワゼリン>吸水軟膏>親水軟膏>ソルベース>カーボワックスの順に力価の持続性は大である。但し, DHSM, CTC, FRM, GRMNは例外であり, これに就ては後述する。抗生物質の側では 1) ソルベース, カーボワックス中で EM, CP, GRMN>>LM, DHSM>FRM, CTC での順に力価が安定で, 共に 25°C で 20~25 日以上力価は半減しない。

2) 吸水軟膏, 親水軟膏中では EM, CP>>LM>FRM>GRMN, CTC, OTC の順に力価が安定で, 共に 25°C で 20~25 日以上力価は半減しない。

3) ワゼリン中では, EM, CP, LM, GRMN は特に安定で, 共に 100 日以上力価は半減しない。

4) 以上と反対に各基剤中で不安定なものは PC, BTRC である。

5) 基剤の種類により力価の変動の最も少ないものは CP, EM で, 次いで FRM, DHSM である。

6) 温度による力価の安定性をみると, 4°C > 25°C > 37°C の順に安定性が大である。

7) 抗生物質の力価の温度による影響を受けることの最も少ないものは EM で, 次いで CP, GRMN, 更に FRM, DHSM が之に垂いでいる。

8) 之に対し温度の変動に対して最も敏感なものは PC である。

V. 抗生物質の軟膏からの遊離度

(小泉, 小沢, 松本, 田井)

実験方法: 100cc 栓付コルベンに生理的食塩水 100cc 並に抗生物質軟膏 1g をとり、之を振盪機で 15 分間振盪する。次いで 37°C で 1 時間静置し、この中層を重層する。

以上の方法で測定した遊離度は次の如くである。

1) 一般にソルベース≡カーボワックス>吸水軟膏≡親水軟膏>>>親水ワゼリン≡ワゼリンの順に遊離度は大である。

2) 一般に水に難溶性抗生物質は遊離度は低い。

3) ワゼリン, 親水ワゼリンから遊離される抗生物質は CP, 可溶性 PC, CTC である。

4) 軟膏基剤への亜鉛華の混入は配伍された抗生物質の遊離度を抑制する。

以上の結果と第 3 項の抗生物質軟膏貼用局所皮膚の濃度とを合せ考える時、遊離度の異なるものが皮膚への浸透性も亦大であるとの ROBINSON の説には賛成出来ない。又抗生物質の皮膚への高度の浸透性が必要でない極めて表在性の膿皮症には遊離度の異なるソルベース, カーボワックスを基剤にした抗生物質軟膏がよいと考えられる。

VI. 抗生物質軟膏の肉芽組織に対する影響

(倉田, 上条)

実験方法 家兎の背面の両側に面積 70 mm², 重量 400 g の円形電気鑊 (300°C) を 10 秒圧抵し、第 2 度熱傷を作り、1 側には抗生物質軟膏、他側は対照として、対応する軟膏基剤のみを貼用し、共に 1 日 1 回交換する。

以上の実験方法による結果は次の如くである。

1) 程度の差はあるが、縁での抗生物質軟膏は共に熱傷面の治癒傾向を抑制する。

2) 一般にこの抑制度は基剤により異なり、ソルベース>ワゼリン>>吸水軟膏, 親水軟膏の順に低い。

VII. 刺戟又は感作による皮膚炎等アレルギーの発生頻度

(谷奥, 徳田)

局所投与が薬剤アレルギーの感作源並に誘発源となることは、PC・アレルギーではよく知られた事実である。我々が 121 例の PC・アレルギーで、その感作形式を見ると、局所投与 (軟膏, 点耳, 点眼, 吸入, 歯科円錐) 38 例, 筋肉注射, 皮下注射 15 例, 局所投与+筋肉注射 66 例, 経口投与 2 例となり、局所投与による感作が比較的多い。次に PC・アレルギーを誘発した製剤を 102 例で検すると、局所投与+剤 40, 可溶性結晶 PC 8, 油性プロカイン PC 14, 水性プロカイン PC, 複合 PC 9, バイシリン 2, 錠剤 5, 注射 18, 注射+局所投与 6 例とな

り、誘発投与も亦局所投与が多いことが判つた。次に PC の年間生産高を見ると、軟膏 1.3~2.0%, 局所用 PC (眼科, 耳鼻科, 歯科用) 1.0%, 錠剤 2~2.5% に対し、注射用は 90% 以上である。

以上の 3 つの事実を合せ考える時、軟膏等の局所用 PC 製剤が感作源, 誘発源として如何に重要であるかが判ると思う。抗生物質軟膏が感作源又は誘発源となる条件としては、第 1 に抗生物質側としては蛋白質との吸着が問題となると思う。何んとなれば PC 製剤では経口 PC が注射用 PC より PC・アレルギーを起し難いとされている。その理由の 1 つとして可溶性結晶 PC の赤血球との吸着率 37.8% に対し、経口 PC 剤の夫れは 16~26% である点が考えられている。透析法 (セロファン囊内に家兎血清 5.0 cc, 囊外に血中濃度より約 50% 高濃度の抗生物質溶液を入れる) によつて測定すると、CTC > CP > GRMN (?) > PC > FRM > 25% > TC・DHSM > OTC > EM > LM > コリスチン ≡ 6% の順に高くなっている。これよりみると EM 群, コリスチンは副作用が少ないと考えられる。次に注射, 経口投与, 局所投与等頻回に投与して感作の機会が多い抗生物質は抗生物質軟膏の配伍剤としては適当でない。この条件に当嵌るものは局所用としてのみ使用される FRM, GRMN, BTRC, ATRN である。軟膏基剤側としては、我々は白色ワゼリンとソルベースを使用し、配伍剤として PC を用い、家兎感作実験を行つた所、PC・ワゼリン貼用時の方が遙かに感作の度が強いことを証明した。

VIII. 表在性膿皮症に何故抗生物質軟膏を投与するか?

以上で抗生物質に就ての 7 項目の検討を終つたが、次に表在性膿皮症に我々が何故抗生物質軟膏を投与するかを考えてみよう。ここで言う表在性膿皮症とは白色葡萄球菌性膿痂疹, 連鎖状球菌性膿痂疹, 毛嚢性膿痂疹, 感染性湿疹, 尋常性毛瘡, 尋常性瘰癧等の如く、化膿病巣が表在性に存在する場合並に尋常性膿瘡, 感染性潰瘍を指すものとする。

1) 表在性膿皮症の原因菌の葡萄菌の PC 耐性 (2 u/cc 以上) は昭和 27, 28, 29, 30, 31, 32 年と逐年増加し現在 60~70% が PC 耐性となつている。他方 TC 系でも少数例乍耐性 (5 mcg/cc) が現われているから、他の抗生物質も同様の傾向を辿ると想像される。

2) PC 等の抗生物質を注射又は経口投与した場合の人体の正常並に炎症皮膚 (人体) の濃度は血中濃度より一般に低い。故に表在性膿皮症に対しては PC 等抗生物質の全身投与は、不適当な場合があると考えられる。

3) 之に対し、抗生物質軟膏貼用時の炎症皮膚 (人体) 濃度は、ソルベースを除くと、血中濃度の 10~30 倍以

上に達する。故に抗生物質貼用は有効に作用すると思われる。

4) 抗ヒスタミン剤レスタミンを家兎に皮下注射時と炎症皮膚貼用時の皮膚並に内臓々器の濃度を比較すると、皮膚濃度は皮膚貼用時が皮下注射に比し遙かに高いが、内臓々器は皮膚貼用時の方が低い。この事実は皮膚貼用が内臓々器に対する障害が少ないことを想像させる。

5) サルファ剤を皮膚に貼用した時の皮膚濃度をみると、アセチル化が少ない。この事実は抗生物質の皮膚貼用が、全身投与より抗生物質の非活性化が少ないことを想像させる。

以上より表在性膿皮症には抗生物質軟膏の貼用は有意義と考えられる。

結 言

1) 第2項の原因菌の感受性、第3項の抗生物質軟膏貼用局所皮膚の抗生物質濃度より考えると、ソルベース以外の軟膏基剤に配伍した抗生物質(PCを除く)軟膏は表在性膿皮症には充分有効と考えられる。

2) アレルギー発生等の副作用の面より考えると、

a) 貼用局所皮膚の抗生物質濃度を長時間不必要に高めないことが大切である。これには軟膏基剤としてはソルベース、カーボワックスがよい。

b) 使用頻度の少ない(非経皮投与を行わない)抗生

物質 FRM, GRMN, BTRC, ATRN を配伍すべきである。

c) 上述の抗生物質内ソルベース、カーボワックス中で安定なものは FRM, GRMN である。

故に副作用の面から見ると、FRM, GRMN をソルベース、カーボワックスに入れた抗生物質軟膏が安全と云い得る。しかし他方ソルベース等を基剤にすると貼用局所皮膚濃度が低いと云う欠点があるが、FRM ソルベース(5 mg/g)を炎症皮膚面に貼用すると、10 mcg/g に達し、有効濃度以上であることを知った。

更にソルベース貼用炎症皮膚の含水量を5~6時間後に測定すると、対照75~78%、ワゼリン貼用74~76%、吸水軟膏64~66%に対し、ソルベース貼用48~53%となり、ソルベース貼用は貼用局所皮膚の含水量の減少、即ち乾燥化の傾向が高い。炎症部の細菌に対しては、この乾燥化は抗生物質の皮膚濃度の低い欠点を補うものと思う。尙ソルベースは遊離度が高い。この2つの特性は抗生物質軟膏基剤としてのソルベースの価値を高めるものである。

故に我々はその有効性と副作用と合せ考える時、抗生物質軟膏としては、FRM, GRMN-ソルベース(カーボワックス)を推奨する次第である。