

皮膚科領域における Aminositidine の検討

教授 樋 口 謙 太 郎

講師 五 島 応 安

助手 村 本 修 敬

九州大学医学部皮膚科教室

(主任：樋口謙太郎教授)

副手 小 副 川 武

九州大学医学部井口外科教室

抗生物質の開発が人類に及ぼした恩恵ははかりしれない。しかしながら一方では耐性菌や、また種々のそれぞれの抗生物質に特異なあるいは共通した副作用の出現もみられて、その方面の使用法を中心とした検討は医学を一層複雑なものとしたことも否めない。

このような困難の解決にはより優れた抗生物質が発見されることが望まれるし、また新たに登場するそれらの薬剤の特異性が十分に論ぜられることが要求される。

Aminositidine はすでに 1959 年イタリアの Marsa Marittima の土壌より分離された *Streptomyces chrestomiticus* から得られた抗生物質で、欧米ではすでに臨床に使用され耐性菌に特異的に効くこと、またアメーバ赤痢など原虫への効果、腸内細菌への効果などで評価もたかいときく。

しかし本邦では新たに登場するもので今回協和醸酵より本剤の提供をうけ若干検討を加えたのでその成績を報告する。

I. 試験管内抗菌力

黄色ブドウ球菌 (以下、黄ブ菌と略す) 46 株、緑膿菌 14 株および大腸菌 12 株にたいする Aminositidine (以下、AMD と略す) の試験管内抗菌力を寒天稀釈平板法を用いて PC-G, SM, TC, CP, EM, KM, GM, Colistin, Kasugamycin のそれと比較検討した。

a) 黄ブ菌にたいする AMD の試験管内抗菌力

医師、看護婦の鼻腔、咽喉より分離した 18 株と化膿病巣より分離した 28 株についてその抗菌力をしらべた。

近時院内感染などに関連して病院勤務者の保菌率およびその検出される菌株の薬剤感受性などが問題とされているが、われわれの成績では病院勤務者の検出菌は病巣分離菌に比して各種薬剤にたいす

る感受性はたかい値を示した。この点に関してはある種の特異な環境をのぞけば新生児病棟などの院内勤務者からの感染経路以外に菌の由来を求むべき意見への示唆ともうけとれるし、また Phage 型別などの追求が要求されるが主題をはずれるので省略する。

院内勤務者からの分離菌についてみると 18 株中 AMD の最小発育阻止濃度 (MIC) は 4.44 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 1.11 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 0.28 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 0.14 $\mu\text{g/ml}$ 7 株, 0.071 $\mu\text{g/ml}$ 以下 6 株であつた (表 1)。

KM では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 0.79 $\mu\text{g/ml}$ 6 株, 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 4 株, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下 2 株であつた。

病巣分離 28 株についてみると AMD 35.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 8 株みられた。これらの 4 株は KM にも 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、他の 3 株は KM の MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ であつた。1 株のみ KM の MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であつたが本成績には疑問がのこる。

AMD の MIC 8.88 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株は KM の MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。他は AMD の MIC 0.56

表 1 鼻咽喉より分離した黄ブ菌の試験管内抗菌力

薬剤 MIC($\mu\text{g/ml}$)	50 以上	50	25	12.5	6.25	3.52	1.56	0.78	0.39	0.19	0.1 以下
PC-G	0	0	1	0	1	0	3	0	1	2	10
SM	2	1	0	4	2	3	1	5	0	0	0
TC	1	1	0	0	0	1	0	1	0	5	9
CP	0	0	0	0	13	4	0	0	0	0	1
EM	3	0	0	1	0	0	0	4	6	0	4
KM	0	0	0	1	1	2	2	6	0	4	2
アミノサイジン	0	0	0	0	1	0	1	0	3	7	6
ゲンタマイシン (pH 6.0)	0	0	0	1	2	2	1	0	8	4	0
GM (pH 7.0)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	14
コリスチン	5	0	3	3	4	2	0	1	0	0	0
カスガマイシン	17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アミノサイジン MIC ($\mu\text{g/ml}$)	35.5 以上	35.5	17.8	8.88	4.44	2.22	1.11	0.56	0.28	0.14	0.07 以下

表2 病巣より分離した黄ブ菌の試験管内抗菌力

薬剤 MIC(μ g/ml)	50 以上	50	25	12.5	6.25	3.52	1.56	0.78	0.39	0.19	0.1 以下
PC	8	9	2	2	0	3	0	2	1	0	1
SM	9	6	5	1	2	1	2	1	0	0	1
TC	18	0	1	0	0	0	0	0	0	0	9
CP	2	3	7	1	3	7	2	0	0	1	0
EM	12	0	0	0	1	0	2	1	5	1	6
KM	4	0	3	1	1	3	14	1	0	0	1
アミノサイジン	8	0	0	1	0	0	0	5	10	4	0
ゲンタマイシン (pH 6.0)	0	0	5	0	7	10	2	0	3	0	1
GM (pH 7.0)	0	0	0	0	0	4	1	0	0	8	15
コリスチン	25	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
カスガマイシン	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
アミノサイジン MIC (μ g/ml)	35.5 以上	35.5	17.8	8.88	4.44	2.22	1.11	0.56	0.28	0.14	0.07

図1

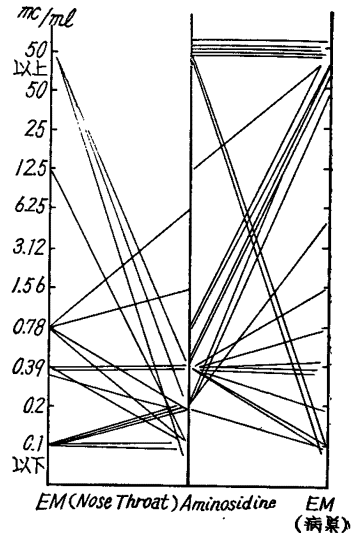
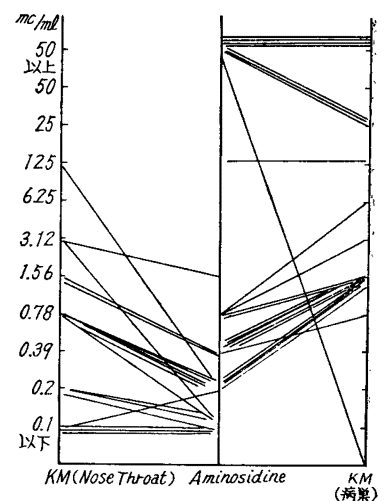


表3 緑膿菌にたいする試験管内抗菌力

薬剤 MIC(μ g/ml)	0.5 以上	50	25	12.5	6.25	3.125	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1 以下
PC	13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SM	4	8	1	1	0	0	0	0	0	0	0
TC	1	0	2	11	0	0	0	0	0	0	0
CP	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EM	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KM	11	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ゲンタマイシン (pH 6.0)	2	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0
アミノサイジン	12	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM (pH 7.0)	2	0	0	0	0	1	9	2	0	0	0
コリスチン	0	0	0	0	0	5	9	0	0	0	0
カスガマイシン	13	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
アミノサイジン MIC (μ g/ml)	35.5 以上	35.5	17.8	8.88	4.44	2.22	1.11	0.56	0.28	0.14	0.07 以下

図2



μ g/ml のもの5株, 0.28 μ g/ml 10株, 0.14 μ g/ml 4株であつたが, これら菌株は KM では 6.25 μ g/ml 1株, 31.2 μ g/ml 3株, 1.56 μ g/ml 14株, 0.78 μ g/ml 1株, 0.1 μ g/ml 以下の菌株1株であつた (表2)。

以上をみるに病院勤務者よりの分離菌では EM, TC, KM が AMD に似た感受性分布を示すが, 病巣分離菌では TC は 28 株中 18 株は 50 μ g/ml 以上の耐性を示し AMD との比較の対象からはずれる。EM, KM について個々の菌についてその感受性をみると (図1, 2), AMD と EM にはもちろん相関がみられないが KM と AMD の間にはある平行関係が推定せられる。

しかもわれわれの成績からは病巣分離菌を主にしてみると両薬剤 6.25 μ g/ml 以下の MIC の菌株では1,

2段階 AMD は KM に対して低い稀釈系列を示すが 12.5 μ g/ml 以上ではほとんど等しいか, あるいはAMDの方がやや高い稀釈系列において発育を阻止する傾向がみられた。

SM についても同様比較を行なつたがかなり類似した傾向がうかがえるが SM 耐性菌の増加した今日ではその相関を論ずることは不可能である。

b) 緑膿菌に対する試験管内抗菌力

病巣分離緑膿菌 14 株について AMD の MIC をみるに 35.5 μ g/ml 以上の菌株 12 株, 35.5 μ g/ml 1株, 17.8 μ g/ml 1株であつた。KM では 50 μ g/ml 以上のもの 11 株, 50 μ g/ml 2株, 25 μ g/ml 1株でほとんど相似した成績であり, AMD は今日緑膿菌感染症には期待

しえないと考える(表3)。

c) 大腸菌に対する試験管内抗菌力

大腸菌 12 株についてみると、AMD では MIC は 17.8 $\mu\text{g/ml}$ 2 株、8.88 $\mu\text{g/ml}$ 1 株、4.44 $\mu\text{g/ml}$ 9 株であつた。一方、KM では 25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 4 株、3.125 $\mu\text{g/ml}$ 6 株であつた。やや KM の方がまさるかと思う(表4)。

II. 臨床成績

膿皮症患者 15 例、顔面播種性粟粒狼瘡 2 例、痘瘡状瘡瘡 1 例および足菌腫 1 例に本剤 1 日量 0.35 g あるいは 0.7 g 1 回筋肉内注射として使用した。成績は表5に示す。

i) 膿皮症では癰症 7 例、皮下膿瘍 1 例、女子顔面毛包炎癰症 2 例、火傷後 2 次感染 1 例、湿疹 2 次感染 1 例、慢性潰瘍 1 例、瘡瘡 2 例に使用し、有効 10 例、

やや効 3 例、無効 2 例の成績であつた。

膿皮症は宿主、寄生体相互の諸因子によつて病巣の成立をことにすることはいうまでもない。上記の各種病変

表4 大腸菌にたいする試験管内抗菌力

薬剤	MIC($\mu\text{g/ml}$)	50以上	50	25	12.5	6.25	3.125	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1以下
PC		3	2	5	1	1	0	0	0	0	0	0
SM		4	0	0	2	4	2	0	0	0	0	0
TC		4	0	0	1	0	0	3	3	0	1	0
CP		6	5	1	0	0	0	0	0	0	0	1
EM		6	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
KM		0	0	1	1	4	6	0	0	0	0	0
アミノサイジン		0	0	2	1	9	0	0	0	0	0	0
ゲンタマイシン(pH 6.0)												
GM (pH 7.0)		0	0	1	1	3	3	3	1	0	0	0
コリスチン		0	0	1	0	0	1	1	6	3	0	0
カスガマイシン		12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アミノサイジン MIC ($\mu\text{g/ml}$)		35.5以上	35.5	17.8	8.88	4.44	2.22	1.11	0.56	0.28	0.14	0.07以下

表5 臨床成績

症例	年齢	性	病名	投与法	投与総量	経過	効果	併用療法
1	19	♂	癰症	0.7 g 筋注・毎日	4.9 g	1 週後はほぼ治ゆ	有効	カルボール軟膏
2	17	♀	〃	0.7 g 筋注・毎日	4.9 g	〃	〃	〃
3	41	♂	癰 (項部)	0.7 g 筋注・毎日	2.1 g	3 日目略治	〃	〃
4	40	〃	〃 (鼻部)	0.7 g 筋注・毎日	2.1 g	〃	〃	バラマイシン軟膏
5	2	♀	〃 (左耳)	0.35 g 筋注・毎日	1.4 g	4 日目治ゆ	〃	カルボール軟膏
6	42	♂	〃	0.7 g 筋注・毎日	4.9 g	1 週後治ゆ	〃	〃
7	35	〃	〃	0.7 g 筋注・毎日	4.2 g	6 日目治ゆ	〃	〃
8	15	♀	皮下膿瘍	0.35 g 筋注・毎日	1.4 g	4 回目疼痛消失・略治す	〃	小切開 CPI-PC 内服
9	41	〃	女子顔面毛包炎癰症	0.7 g 筋注・毎日	7.0 g	7 回にて膿疱減少、10 回にて治ゆ	〃	バラマイコーチゾン
10	34	〃	〃	0.7 g 筋注 隔日	6.3 g	18 日目に治ゆ	〃	テラジアバスタ
11	38	〃	火傷後 2 次感染	0.7 g 筋注・毎日	4.9 g	〃	無効	ゲンタマイシン軟膏
12	19	♂	湿疹 2 次感染	0.7 g 筋注 毎日	1.4 g	2 回にてリンパ腺腫脹軽快、膿疱軽快	やや効	テラジア C バスタ
13	36	〃	慢性潰瘍	0.7 g 筋注・毎日または隔日	7.7 g	〃	無効	〃
14	15	〃	膿疱性瘡瘡	0.7 g 筋注・隔日	3.5 g	5 日目なお膿疱を認め、表皮ブ菌を検出、KM により急速に治ゆ	やや効	〃
15	17	〃	集簇性瘡瘡	0.7 g 筋注・隔日	11.2 g	5 回投与後も膿疱の新生あり、ただし 6 日目より減少す	やや効	5 日目よりゲンタマイシン軟膏
16	22	♀	顔面播種性粟粒狼瘡	0.7 g 筋注・週 2 回	9.8 g	20 日後丘疹は縮小、1 カ月後丘疹ほとんど消失	有効	チョコラ D ₂ 注ステロイド内服
17	55	〃	〃	0.7 g 筋注・週 2 回	〃	投与中止 2 カ月後に略治	〃	チョコラ D ₂ INHA
18	35	♂	痘瘡状狼瘡	0.7 g 隔日筋注	5.6 g	筋注 8 回にて多少痘瘡様痕を残して略治	〃	〃
19	37	♀	足菌腫	0.7 g 毎日・筋注	9.8 g	7 回投与後腫瘍はほぼ消失	〃	サルファ剤内服

のうらには菌側因子よりもむしろ宿主の因子に重きがおかれるものもある。菌側因子の大きく関与する癰あるいは皮下膿瘍についてみると8例中全例に有効でいずれも4~5回の注射によつて略治しえたことは本剤がかなり有効な薬剤であることを示す。

皮下膿瘍の1例で、すでに1カ月間他医にて治療されていた患者で受診時もちろん小切開により排膿を行なつたが本剤投与により4日目には疼痛は消失し略治した。なお併用療法としてCPI-PCの内服を行なっているが、DAIKOSらは40株中15株で試験管内でAMDとPC間に相加作用をみている点は興味がある。彼らによれば菌種によつて本剤と他剤との併用効果はことなること、黄ブ菌ではSulfamethoxypyridazineとの間で最も高頻度に相加作用のみられることを報告している。しかしながらSulfa剤自身にそれほどの期待のもてない今日、合成ペニシリンの内服などとの併用療法は検討されるべきであろうと考えた。

ちなみにEMで40株中3株、TCでは10株に相加作用をみとめたという。

他の膿皮症についてみると女子顔面毛包炎癰症の2例は10数日を要して治癒をみている。宿主因子も考慮して有効と判定した。

痤瘡の2例は膿疱形成の著明な症例で1例は1日量0.35gの投与を行ない5日目膿疱の減少をみたが6日目よりKMに変えて急速に治癒した点ややKMにおとると考えられた。

他の1例は顔面頸部の膿疱小結節を主訴として治療したものである。隔日0.7gの投与を行なつたが9日目顔面はかなり軽快せるも15回投与後なお頸部膿疱の新生をみとめた。

痤瘡においてはその他、内分泌等の宿主因子に考慮を払うべきであるが、また一方、表皮ブ菌の意義も認められているところでSulfa剤が今日なお多くの症例で評価される傾向にある。しかしながら膿疱の多数におよぶもの、あるいは集簇性痤瘡などではその他抗生物質の投与も望まれるがさきの併用療法に関連して本剤とSulfa剤との併用も今後の課題としてみたい。

火傷2次感染例は組織損傷が著るしく、受傷時より感染予防の意味で本剤投与を行なつたにも拘らず感染をきたしさらに本剤投与5日間連日行なうも全く治癒しなかつた。当初ブ菌のみをみたが後には緑膿菌感染をも惹起した。

慢性潰瘍感染例も神経障害にもとづく足尖部の潰瘍で緑膿菌を分離し、本剤の効果は認められなかつた。

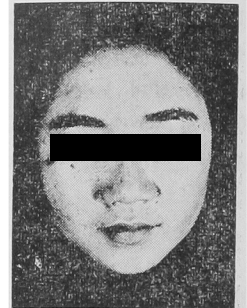
ii) 顔面播種状粟粒狼瘡

2例に本剤1日量0.7gを週2回投与しともに評価

写真1 顔面播種状粟粒狼瘡
22才女子 治療前



写真2 顔面播種状粟粒狼瘡
22才女子 治療後



すべき効果をみたと考える。各症例についてのべる。

症例 16 22才 女子

昭和40年8月より両下眼瞼下に限局した丘疹を簇生した(写真1)。41年11月初診時Mantoux Reactionでは硬結を認めた。本剤週2日、0.7gの筋注を行なつた。20日後丘疹は縮小を示し1カ月後にはほとんど消失した。20日後より1時的にデキサメサゾン1.5mg内服を行なつたが10日間にて治癒傾向大のため漸減、投与20日にて中止している。本症にステロイド剤が効果を示すことはすでに報告もあり時によつては日常診療の1つをもなすが、中止後の再発をみないこと、またステロイド剤投与前に効果を示したことなどからAMDが本剤に有効であつたと考えたい。

症例 17 55才 女子

昭和39年より顔面に粟粒大丘疹をきたし、当科においてビタミンD、INHAなどで治療を受けるも治癒せず、1週2回1日量0.7gの筋注を行なつたが9.8g投与時には特に著変なきも投与中止2カ月後来院時には略治していた。その後、再発はみえていない。本剤投与前の経過なども考えて有効とみなしたい。

iii) 痘瘡状痤瘡

症例 18 35才 男

6カ月前より顔面に豌豆大までの小丘疹を多数きたし1部膿疱形成、ところにより痘瘡様瘢痕形成をみる。膿疱部より表皮ブ菌を分離した。当初顔面播種状粟粒狼瘡を考へるも組織所見などを考慮して本症が疑われる。Mantoux反応は2,000倍ツベルクリン液では紅斑のみ、100万倍では陰性であつた。

本剤0.7g隔日投与8回にて多少痘瘡様瘢痕をのこして略治した。本症はその原因は病原ブ菌に帰する説もあるが明らかでない。

さきの2症例の経験から結核例と明らかに鑑別の困難な場合、本剤の使用は有意義と思う。

iv) 足菌腫

症例 19 37 才 女子

昭和 36 年より左内脛部を中心に丘疹を生じ、1 部膿瘍を形成、瘻孔をみる。40 年より菌の検出に成功せざるも臨床所見より *Nocardia* 症と考え Sulfa 剤の投与を行なうも軽快せず。本剤投与前の所見は写真 3 に示す。本剤連日 0.7 g 7 回投与後腫瘍は消失、さらに 7 回の投与を行ない治療を中止するも 3 カ月後略治し以後再発はない。

本症が *Nocardia* 種による場合 Sulfa 剤は有効とされてきたが、病巣の性質上薬剤の原因菌への影響が阻害せられて大量投与が要求されることが少なくなかった。

Nocardia 種がもちろん PC や TC, CP などにも種類の感受性を示すことも知られているが、AMD も本例で有効であったことは注目に値しよう。

III. 結 語

i) AMD の試験管内抗菌力

a) 黄ブ菌 46 株では MIC 35.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すもの 8 株, MIC 8.88 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 4.44 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 1.11 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 0.56 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 0.28 $\mu\text{g/ml}$ 13 株, 0.14 $\mu\text{g/ml}$ 11 株, 0.07 $\mu\text{g/ml}$ 以下のもの 6 株

写真 3 足 菌 腫

37 才 女子 治療前



写真 4

治療後



であつた。

その感受性分布を他剤と比較するとき EM, KM に類似するも個々の菌株についてみると KM ときわめて平行した感受性を示すことを知つた。しかしながら薬剤濃度 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下では AMD の方が 1, 2 段階稀釈系列のひくい MIC を示すが, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上では逆に 2 段階たかい稀釈系列の MIC を示した。

b) 緑膿菌 14 株では MIC はすでに 17.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上で KM と類似するが効果は期待できない。

c) 大腸菌 12 株についてみると MIC はいずれも 4.44 $\mu\text{g/ml}$ 以上でやや KM の方がすぐれていた。

ii) 臨床成績

膿皮症 15 例, 顔面播種状粟粒狼瘡 2 例, 痘瘡状痤瘡 1 例および足菌腫 1 例に対する本剤の臨床成績をのべた。

a) 膿皮症では有効 10 例, やや効 3 例, 無効 2 例, 菌側因子の大なる瘡では全例有効であつた。緑膿菌感染症では無効であつた。

なお, PC あるいは Sulfa 剤との相加相乗作用については今後の検討が望まれる。

b) 顔面播種状粟粒狼瘡 2 例ではともに有効であつた。痘瘡状痤瘡でも効果を示しもちろん後者は原因は明らかでなくブ菌をも考慮させるが特に狼瘡と鑑別しがない場合など本剤は充分に考慮されうると考える。

c) 足菌腫 1 例に有効であつた。

iii) 以上 19 例で認むべき副作用はなかつた

本剤は KM に類似した抗菌力を示し今後の化学療法で大いに考慮されるべき薬剤と考える。

(本剤の提供その他種々の便宜を与えられた協和醸酵に感謝の意を表する。)

参 考 文 献

- 1) Aminocidine 研究会講演報告集
- 2) Investigations on the antibacterial activity, on the blood concentrations and on the hepatorenal tolerance of a new antibiotic. E. VENTURA, L. ROBBA, L. LOIODICE and G. CARLINI: Chemotherapy. Vol. 5: 70, 1962
- 3) Clinical and laboratory experience with aminocidine, a broad-spectrum oligosaccharide antibiotic. GEORGE K. DAIKOS *et al.*: Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 765, 1963
- 4) The antibacterial activity of gabbromicina A. RUSHDI AMMAR and SHAWKY BADAWY: Ain Shams Medical Journal Vol. 14 No. 2 October 1963

AMINOSIDINE IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIOUS
DISEASES INCLUDING SKIN TUBERCULOSIS
AND MYCETOMA

KENTARO HIGUCHI, MASAYASU GOTO, SHUKEI MURAMOTO

Department of Dermatology, Kyushu University School of Medicine

TAKESHI OZOEAWA

Department of Surgery, Kyushu University School of Medicine

Following results were obtained by our fundamental and clinical studies of aminosidine (AMD).

1. The *in vitro* antibacterial activity of aminosidine was similar to those of erythromycin and kanamycin when the sensitivity distribution of aminosidine was compared with those of other antibiotics. However, when studies were made more precisely, the sensitivity of each strain against aminosidine was found to be especially close to each of their sensitivity against kanamycin.

2. Aminosidine was clinically applied to 19 cases of various skin infectious diseases. Of these 19 cases, effective therapeutic results were obtained in 13 of the 15 cases of pyoderma, the 2 cases of disseminated miliary lupus on face, each of the one case of varioliform acne and mycetoma.

No noticeable side effects were observed.