

## 皮膚科領域における Doxycycline の実験的ならびに臨床的検討

講師 五島應安 助手 村本修敬

九州大学医学部皮膚科学教室

(主任：樋口謙太郎教授)

近年多数の抗生物質が出現し、感染症の治療を容易にして来たことは言うまでもない。

しかし一方では耐性菌の出現をみ、あるいは従来さして重視されなかつた弱毒菌感染症といった病像の変遷すら来たして、感染症の治療が一層困難になっているともいえよう。

或る細菌性疾患にたいする最も適切な化学療法においては、もちろん感受性の最も高い薬剤を使用することもその1つであろうが、数種薬剤にたいして同一感受性をしめす菌株による感染症では、それぞれの薬剤によつて吸収あるいは組織内分布と関連して生体内での効果に差がある事実は注目されねばならぬ。耐性菌の中に constitutional に薬剤耐性をしめす菌株と、ある薬剤により inducible に耐性となる菌株のあること、しかも後者の頻度が大なることが Macrolide 系薬剤などで論ぜられていることを思えば、より適切な薬剤の選択こそ耐性菌感染症あるいはその他の感染症を防ぐことにも通じようかと思われる。このためには各種の薬剤について生体内効果をふくめた正確な知識が要求される。

われわれはこれらの諸点から TC, EM, CP について最小発育阻止濃度 (MIC) を同じくするブドウ球菌 (ブ菌と略す) 菌株による感染マウスの実験的治療成績を検討し、3者のうちでは TC が最も優ることを報告した。このことは各種薬剤に感受性を異にする菌株にその MIC に比例した量の投与を行なつた場合にもいわれる。恐らくは薬剤の組織親和性に基づくものであろう。病巣分離のブ菌についてみるに今日 TC 耐性菌の発現頻度は極めてたかい。しかしながら TC の生体内効果を考慮するとき、より抗菌力のすぐれた誘導体が発見されるならば感染症治療の上で極めて有効な武器を得るものと

考えて来た。ここに報告する Doxycycline (Vibramycin) ( $\alpha$ -6-Deoxyoxytetracycline 以下 DOTC と略す) は Methacycline より合成せられた新しい TC 系薬剤で構造式は別記のごとくである。

抗菌力は TC の 2~4 倍、また経口投与で吸収率がたかく、長時間有効血中濃度を持続することで更に生体内効力をたかめると言う。

本剤を臨床に使用し、かなりの成績をおさめた。試験管内抗菌力を中心とした若干の実験成績とともにここに報告する。

## 1. 試験管内抗菌力

病巣分離のブドウ球菌 73 株について試験管内抗菌力を寒天平板希釈法により TC のそれと比較検討した。うち 6 株は Coagulase 陰性ブ菌である。

DOTC にたいするこれら 73 株の試験管内抗菌力は表 1 に、また TC との相関図は図 1 にしめされる。即ち TC の MIC 100 mcg/ml 以上の菌株 11 株についてみると、Coagulase 陰性の 1 株のみが DOTC でも 100 mcg/ml 以上の耐性をしめたが、他は DOTC の MIC は 25 mcg/ml であつた。Coagulase 陰性の 1 株はコロニーの性状、および染色所見よりブ菌と考えるが極めて興味ある菌株で、瘰癧病巣より分離しており、EM 感受性で 7-Chlorolincomycin に耐性をしめすなど若干菌学的にも興味が

表 1 病巣分離ブドウ球菌の DOTC 感受性

	DOTC	TC
<0.2	50 株	9 株
0.39	2	5
0.78	2	17
1.56	4	20
3.12	2	1
6.25		3
12.5	1	
25	10	
50	1	5
100		2
>100	1	11

(ブドウ球菌 73 株)

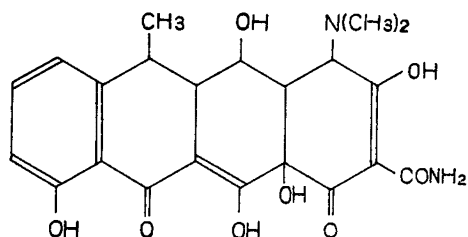
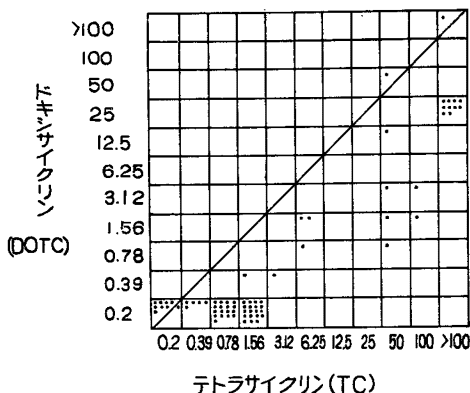


図 1



ある菌株である。

TCのMIC 100 mcg/mlの2株はDOTCでは3.12, 1.56 mcg/mlと著しい感受性の増加がみられた。TCのMIC 50 mcg/mlの5株では1株のみ癩分離 Coagulase 陽性菌で、DOTCにも同様50 mcg/mlの耐性をしめしたが、他菌株は12.5, 3.12, 1.56, 0.78 mcg/mlとかなりの感受性の増加をみとめた。TCのMIC 6.25 mcg/mlの3株では2株がDOTCのMIC 1.56 mcg/ml, 1株が0.78 mcg/mlと同様2~3段階希釈系列で感受性の増強をみている。TCのMIC 1.56 mcg/ml以下の菌株50株ではすべてDOTCのMICは0.2 mcg/ml 或いはそれ以下であった。

以上をみるに DOTC では 抗菌力は、TC に比して 2, 3 の特異な菌株をのぞいて 2~4 希釈系列増強されていると思われる。

## 2. ファージ型および分離病巣別菌にたいする

### DOTC の試験管内抗菌力

皮膚科領域においては皮膚病変と分離菌のファージ型とにかなり特異な関係があることをこれまで再三に及んで言及して来た。即ち癩や癬などの深在症からは型別不能なもので 80/81 或いは 81 ファージを含む溶菌域をしめす菌株、または I 群、時に II 群菌を分離するが、III 群菌は殆んど分離しないこと、また一方、III 群菌は湿疹および湿疹様病変などの皮膚表面からの分離率がたかいかにも拘らず、深在性膿皮症からは殆んど分離されないこと、また伝染性膿痂疹に 71 型菌が特異的なこと、などである。

一方、ファージ型により薬剤耐性にかかなり特徴のあることもわれわれの強調するところであり、また TC やその他薬剤で既にファージによる耐性伝達が明らかにされている今日、病巣毎に、またファージ型により分離菌と DOTC の抗菌力を比較検討することは、本剤の臨床応用上極めて有意義と考える。

表 2 TC 耐性菌の他剤感受性および分離病巣

TC	DOTC	ファージ型	分離病巣
100 mcg/ml 以上 1 株	>100	コアグラゼ (-)	瘡 瘡
10 株	25 5 株が EM >50 耐性	80/81 6 株 81 3 株 型別不能 1 株	癩 6 汗腺膿瘍 1 膿瘍 1 2 次感染 2
100 mcg/ml 1 株 1 株	3.12 1.56	47/54/75/77	膿痂疹 鼻腔
50 mcg/ml 1 株 1 株 1 株 1 株 1 株	50 (EM)>50 耐性) 12.5 3.12 1.56 0.78	コアグラゼ (+)	癩  2 次感染  癩
6.25 mcg/ml 2 株 1 株	1.56 0.78	42E/73/81	癩, 蜂窩織炎 女子顔面毛 包炎癬症

TCのMIC 6.25 mcg/ml以上の21株についてこれらの諸点について検討すると(表2), TCのMIC 100 mcg/ml以上の11株では、瘡瘡分離のCoagulase陰性菌1株をのぞいて10株がDOTCのMIC 25 mcg/mlであったが、これら菌株にはType 80/81; 6株, Type 81; 3株をふくんでいる。逆にこれら80/81, 81菌中には他の感受性をしめすものはない。

80/81と81菌でEMにたいしては前者は耐性、後者は感受性をしめすが、この点DOTCではかなりTCに比し感受性の増強をみているが両者間には差異はなく、従来の考えよりはDOTCにも耐性菌というる。

分離病巣についてみると80/81は癩4株、汗腺膿瘍1株、膿瘍1株とすべて深在性膿症より分離されており、81は2次感染2株、癩1株であった。Type 81が2次感染から分離されたことは本株が時に膿痂疹からの分離菌でありうることも相通じる。2次感染をのぞけば一般に皮膚科領域では深在性の膿性病巣から耐性菌が分離されることを意味する。

TCのMIC 100 mcg/mlの菌株2株では、1株はファージ型47/54/75/77のIII群菌で膿痂疹よりの分離菌であり他も鼻腔よりの分離菌で、菌の分布よりIII群菌が疑われる。

昭和33年前後III群菌に耐性菌の頻度のたかいかこと

表3 病巣別分離菌の薬剤感受性 (I)

分離病巣	TC	DOTC	株数	フェージ型
癬	>100	25	8	80/81 型別不能 6株 2株
	50	50	1	
	6.25	1.25	1	42E/73/81
	1.56 0.78 0.39 0.2	0.2	8	3C/3B 3株 3C/3B 55 型別不能 73
癬	0.39	0.2	1	型別不能 PC, EM 耐性
汗腺膿瘍	>100	25	1	80/81
蜂窩織炎	6.25	1.56	1	SM, EM 耐性
	0.78	0.2	2	
女子顔面毛包炎癬症	6.25	0.78	1	

表4 病巣別分離菌の薬剤感受性 (II)

病名	TC	DOTC	株数	備考 他剤耐性 フェージ型
膿痂疹	100	3.12	1	47/54/75/77 1株のみ EM耐性
	3.12	0.39	1	
	1.56	0.39	3	
	0.78	0.2	2	
項部乳頭状皮膚炎	0.78	0.2	1	コアグラゼ(-)
	0.2		1	
尋常性痤瘡	0.2	0.2	1	43 E/73/47/54/75
痤瘡	>100	>100	1	コアグラゼ(-)
	0.2	0.2	1	
	0.2	0.2	4	
2次感染	>100	25	2	81 EM 感受性 SM, KM耐性 1株
	50	3.12	1	
	1.56	0.2	4	
貨幣状湿疹	1.56	0.2	1	7/73/47/54/77 1株
	0.78		3	
アトピー皮膚炎	>100	25	1	SM 耐性 KM, EM 感受性
	0.78	0.2	1	
鼻腔	100	1.56	1	
	1.56	0.2	1	

が報ぜられた事もあるが、これら菌株では TC と DOTC の間に著しい差異があるかと思われる。湿疹或いはその他の膿痂疹をふくめてⅢ群ブ菌は表在性病巣に関与することの多い菌株であり、かかる病変に対する DOTC

の意義は試験管内抗菌力からも著しく TC に比して増加したものと見えよう。

DOTC に対するブ菌の感受性、耐性を MIC の如何なる濃度を基準に論ずかは意見の多く生ずる所と思うが、少なくとも MIC 25mcg/ml は耐性に所属するといえよう。従がつてこれらの感受性あるいは耐性菌株が各病巣にどのような頻度で検出されるかを知ることも臨床使用上の指標となろう。表3, 4 は病巣別分離菌の TC, DOTC の感受性をしめすが、癬ではなお 18 株中 8 株が DOTC の MIC 25 mcg/ml, 1 株が 50 mcg/ml で 50% は耐性といわれる。ただ

TC の MIC 1.56 mcg/ml 以下の菌株も 8 株みられて、いずれも DOTC の MIC 0.2 mcg/ml 以下で、これら菌株ではいずれも試験管内の成績から著しい臨床効果が期待されうる。膿痂疹では 4 株中 1 株が TC の MIC 100 mcg/ml であつたが、DOTC では 3.12 mcg/ml と著しい感受性の増加がある。他 3 株はすべて TC には感受性で DOTC で 2~4 稀釈系列の感受性の増加をみることは、大多数の膿痂疹における本剤の有効性を試験管内抗菌力からうかがわせる。

2次感染では若干おもむきを異にし耐性菌および感受性菌ともにみられ、本剤にたいするブ菌の感受性分布は一般的なブ菌の感受性分布と一致するといえよう。その他の各疾患についても浅在性の病理学的基盤にたてば或る程度の有用性が推定されうる。

### 3. DOTC の $\alpha$ -Hemolysin 不活性化現象について

細菌感染と病巣の成立機序についての検討は少ない。このことは BERG による病原ブ菌の分類に及ぶまで、ブ菌の病原性に関してさえ決定的結論を生ずるに至らなかつたことにも通じよう。また Coagulase にしてもこれのみにて病変の成立を説明することは出来ない。

$\alpha$ -Hemolysin についても家兎の皮膚に壊死を惹起することは明らかだが、一般化膿症で如何なる役割を演じているかは明らかでない。

恐らくは初期において血管収縮などの機序により病巣の成立に関与するものと推測せられている。われわれはⅢ群ブ菌がむしろ深在性膿痂疹よりの分離菌に比して  $\alpha$ -Hemolysin の産生能が大であること、またⅢ群ブ菌を

癩病巣から分離しても、病巣は膿症を中心として潮紅が極めて強いこと、一方、蜂窩織炎から屢々本群菌株を分離すること、などより局所の潮紅の発生にある役割を演ずるかとも考えている。しかしマウスの腎膿瘍形成についてみるとⅢ群ブ菌には形成傾向は少なく、膿瘍化自体に大きな役割を演ずると考えにくい面もある。化学療法の本質は存在する細菌に殺菌的或いは静菌的に作用することであろうが、もしそこに産生される毒素を不活性化するならばその効果は一層増強されるものとする。TC系薬剤が蛇毒やその他の毒素に大量で効果をしめすことは報告されており、かかる観点からα-Hemolysinに対するCP, TC, DOTCの不活性化現象について検討した。

CO<sub>2</sub>の存在のもとに寒天加半流動培地により培養されたブ菌の培養液によりα-Hemolysinを得、その1mlに各種薬剤の100 mcg/mlより倍数希釈による希釈系列の各溶液を1ml加えて18時間37°Cでincubate後のα-Hemolysinの値を検討した(表5, 6, 7, 8)。

対照では毒素液<sup>29</sup>において完全溶血をしめた。CPでは12.5 mcg/mlをのぞく各薬剤濃度で3段階の毒素希釈系列での不活化がみられた。12.5 mcg/mlでは4段階の不活化をみている。TCでは3.12, 1.56 mcg/ml薬

表5

	2	2 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>7</sup>	2 <sup>8</sup>	2 <sup>9</sup>	2 <sup>10</sup>
対 照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

表6 CP

	2	2 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>7</sup>	2 <sup>8</sup>	2 <sup>9</sup>	2 <sup>10</sup>
50mcg	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
25	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
12.5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
6.25	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3.12	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
1.56	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
0.78	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

表7 TC

	2	2 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>7</sup>	2 <sup>8</sup>	2 <sup>9</sup>	2 <sup>10</sup>
50mcg	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
25	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
12.5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
6.25	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
3.12	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
1.56	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
0.78	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-

表8 DOTC

	2	2 <sup>2</sup>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>5</sup>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>7</sup>	2 <sup>8</sup>	2 <sup>9</sup>	2 <sup>10</sup>
50mcg	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
25	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
12.5	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
6.25	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
3.12	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
1.56	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
0.78	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

+ : 完全溶血 - : 溶血せず

剤濃度で5段階、他濃度では4段階の不活化をみている。

DOTCでは0.78 mcg/mlでは3段階、25, 12.5 mcg/mlで4段階、50, 6.25, 3.12, 1.56 mcg/mlで5段階の不活化をみている。薬剤濃度の上昇によつて不活化の増加をみない点、実験の不完全性或いは薬剤濃度と毒素濃度間のある種の関係も考慮されるが、DOTCが3種薬剤では最もα-Hemolysinの不活化現象が強いといえる。このことは病変の進展を早期に阻止しうることに通じて臨床効果を一層顕著ならしめることに通じよう。

4. 臨床成績

皮膚ブ菌感染症患者20例にDOTC初回量200mg以後連日100mgを投与し有効17例、やや有効1例、無効2例の成績を収めた(表9)。効果判定に関しては五島は第14回化学療法学会総会のシンポジウムとして発熱、硬結、膿汁排出、膿疱新生、発赤腫脹、疼痛をとりあげ、これに時間的要因、宿主因子および併用療法の効果を考慮して、いちおう点数表示による判定基準を報告しており、本規準により行なつた。

蜂窩織炎2例ではともに有効、2日目疼痛の軽減、腫脹の減退を来し、1例は化膿巣の形成なく、治癒している。

膿瘍3例ではいずれも外科的処置を施し、2例は1週後略治しているが、1例は臨床所見は改善をしめしているにも拘らず病巣より菌を検出した。

癩の7例では5例有効、2例に無効であつた。有効例は3日目症状の改善傾向著明で7日目略治している。

膿疱性痤瘡の3例では3例ともに効果を認めた。本病変は従来各種の化学療法で無効の報告もなされるが病巣成立に他因子が加味されるわけで、それらは除外して膿疱の消失或いは新生の有無で判断されるべきと考える。

毛包炎癩症の1例でも有効の成績をおさめた。2次感染症例2例では全例に有効であつた。本疾患は時に耐性菌感染により難治のこともありうるが、2症例はともにDOTCのMIC 0.2 mcg/ml以下の菌株による感染症である。その他尋常性毛瘡、貨幣状湿疹の各1例でも有効

の成績をおさめた。

なお、癩の3例で悪心、1例に腹痛を訴えたが薬剤投与を中止することはなかった。

### 結 語

DOTCの試験管内抗菌力、 $\alpha$ -hemolysin不活性化現象および臨床成績についてのべた。

1) 病巣分離菌73株についての試験管内抗菌力では50株(68%)がMIC 0.2 mcg/ml以下であり、TC 100 mcg/ml以上の耐性菌についてみても Coagulase 陽性の1株をのぞいて DOTCではMICは25 mcg/mlであつた。これらの菌株の多くはファージ型80/81, 81ブ菌であり深在性膿皮症や2次感染よりの分離菌である。TC耐性菌(MIC 100 mcg/ml)の菌株はDOTCでは3.12, 1.56 mcg/ml

と著しい感受性の増強がみられ、これら菌株は浅在性膿皮症からの分離菌を多くみ、浅在性膿皮症での本剤の効果は大きく、試験管内抗菌力からもうかがわれた。

全体的に抗菌力は稀釈系列で2~4段階の感受性の増加がみられた。

2)  $\alpha$ -Hemolysinの不活性化現象をTC, CPのそれと比較検討したが、DOTCが最もまさり、対照に比して毒液の4~6段階濃い濃度の $\alpha$ -Hemolysinを中和している。このことが病巣の初期の成立にたいする $\alpha$ -Hemolysinの関与とともに、また膿皮症病巣の拡大にたいする本剤の効果もうかがわせて、一層の臨床効果を期待せしめた。

表9 臨床成績

症 例	年令	性別	病 名	投与日数	効 果	副作用	
1	S. H.	55	♀	蜂 窩 織 炎	10	有 効	な し
2	H. W.	28	♂	"	14	"	"
3	T. H.	41	♀	膿 瘍	15	"	"
4	S. M.	52	♂	"	7	"	"
5	H. K.	56	♀	"	20	やや効	"
6	S. M.	36	♂	癩	5	有 効	悪心, 腹痛
7	S. Y.	26	♂	"	7	"	悪 心
8	M. N.	34	♂	"	7	無 効	な し
9	A. K.	42	♀	"	14	有 効	な し
10	K. M.	28	♀	"	7	"	悪 心
11	C. H.	32	♂	"	8	"	な し
12	T. M.	50	♂	"	14	無 効	"
13	Z. N.	40	♀	膿 瘍 性 瘻 瘻	14	有 効	"
14	Y. S.	24	♀	"	14	"	"
15	K. N.	18	♂	"	21	"	"
16	N. K.	32	♀	女子顔面毛包炎癩症	14	"	"
17	Y. G.	41	♂	2 次 感 染	7	"	"
18	H. K.	36	♂	"	7	"	"
19	T. N.	28	♀	貨幣状湿疹	14	"	"
20	R. K.	25	♂	尋常性毛瘡	10	"	"

3) 皮膚菌感染症患者20例に使用し有効18例、やや効1例、無効1例の成績をおさめた。他TCに比して効果発現が極めて顕著な印象をうけた。

4) TC系薬剤がその組織親和性などより、生体内で効果が感受性菌感染症に著明なことは諸家ならびにわれわれの報告する所であるが、更に抗菌力の増強された本剤は一層臨床期待されうるとともに、今後のTC系剤研究への楽しみを与えるものとする。

恩師 樋口教授の御指導を深謝する。

## DOXYCYCLINE IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIOUS DISEASES

MASAYASU GOTO & SHUKEI MURAMOTO

Department of Dermatology, Kyushu University School of Medicine

Following results were obtained by our fundamental and clinical studies of doxycycline (DOTC).

1) The *in vitro* antibacterial activity of DOTC against 73 strains of *staphylococci* isolated from pyoderma and other skin diseases were examined with plate dilution method. Fifty strains (68.5%) of all were inhibited by 0.195 mcg/ml or less of DOTC. Comparing with tetracycline (TC), DOTC was more active than TC against both sensitive and resistant strains.

2) Inactivative action of DOTC against  $\alpha$ -hemolysin was estimated. Comparing with TC and chloramphenicol, DOTC was more active than others. It was considered that DOTC was useful in the treatment of the early infectious lesions with both antibacterial and this action, because  $\alpha$ -hemolysin would be associated with the development of early stage of pyoderma.

3) DOTC was clinically applied to 20 cases of pyoderma. Effective therapeutic results were obtained in 18 cases. No noticeable side effects were observed except nausea in 3 patients.