

Propionylmaridomycin の皮膚科領域における臨床的検討

五島 応安*・深川 宗男**

九州大学医学部皮膚科学教室

1) はじめに

Propionylmaridomycin は、武田薬品工業株式会社によつて開発された新マクロライド抗生物質である。化学構造からは、lactone 環を構成する原子数は16で、leucomycin(LM), josamycin(JM), spiramycin(SPM) に類似する。

マクロライド抗生物質の特性でもあろうが、本剤投与時の血中濃度はさして上昇しない。

しかし、¹⁴C 標識の本剤の体内分布の検討からは、臓器、特に肺に高濃度の分布を示すことが知られる。

更にこれら放射活性物質が、本剤の代謝物、主として4''-deacyl-propionylmaridomycin, maridomycin および4''-deacyl-maridomycin から構成されることが明らかにされた。

従つて、本剤投与による臨床効果は、むしろ、その代謝物に基づくと解される。これら代謝物は、それぞれ抗菌力にわずかな差異を示し、いつぼう、臓器により更に個々の症例によつて構成%を異にする。

これらの基礎的データに関する information のもとに、皮膚科領域における本剤の効果を検討したので、その成績を報告する。

2) 臨床成績

癬7例、癩腫症3例、ケロイド性毛包炎(頭部乳頭状皮膚炎)1例、伝染性膿痂疹1例、瘰癧1例、貨幣状湿疹6例、痤瘡6例の計25例に本剤1日量800ないし1200mgを投与した。効果判定は、おおよそ1週間を期限として、本剤投与が疾患の治癒または略治に大きな役割りを果たしたと解されるものを有効、疾患は治癒または略治したが、併用薬剤および外科的切開等を要して効果のよつて来たる所が必ずしも明らかでないものをやや有効、全く症状の改善の徴をみないものを無効とした。臨床成績の総括は Table 1 にしめた。

A 毛囊に關係した化膿性疾患 (Table 2)

i) 癬, 7例のすべては本剤1日量1200mgが投与された。有効4例、やや有効2例、無効1例であつた。有効4例中、1例は5日目に排膿、疼痛は消失した。排膿時、膿汁から菌は分離されず、本剤が膿汁中の菌をも消失せしめたと考えられた。1例は発赤腫脹のみで排膿はなく、8日目に治癒、他の2例からは、黄色ブドウ球菌を分離したが、本剤のMICはともに1.56mcg/mlであつた。

やや有効2例からは、本剤のMIC 1.56mcg/mlの黄

Table 1 Clinical results of propionylmaridomycin oral administration for skin diseases

Diagnosis	Number of cases	Efficacy		
		considerable	moderate	non-effective
Furuncles	7	4	2	1
Furunculosis	3	0	0	3
Keloidal folliculitis	1	0	1	0
Impetigo contagiosa	1	1	0	0
Paronychia	1	0	1	0
Nummular dermatitis	6	4	1	1
Acne	6	3	1	2
Total	25	12 48%(12/25)	6 24%(6/25)	7

*福岡市開業 (昭和47年9月現在)

**新日鉄八幡製鉄所病院皮膚科勤務 (昭和47年9月現在)

Table 2 Propionylmaridomycin in the treatment of furuncle,
furunculosis and keloidal folliculitis

Case	Sex	Age	Site & size of skin lesions	Propionylmaridomycin			Results	Evaluation of efficacy	Microorganisms & MIC (mcg/ml)
				Daily dose (mg)	Total dose (g)	Duration (days)			
1	F	36	Left site of chin, hen egg sized swelling	1200	6.0	5	On the 3rd day, discharge of necrotic core, relieved, from pain	Considerably effective	<i>S. aureus</i> 1.56
2	M	13	Left cheek, hen egg sized swelling	1200	7.2	6	On the 4th day, swelling reduced, but on the 6th day still induration & discharge of pus continued	Moderately effective	<i>S. aureus</i> 1.56
3	M	17	Right cheek, hen egg sized induration with redness	1200	4.8	4	On the 5th day, discharge of necrotic core, relieved from pain	Considerably effective	Organism negative from pus on the 5th day
4	F	26	Forehead, red swelling with pustular center	1200	6.0	5	On the 5th day, healed up	Considerably effective	<i>S. aureus</i> 1.56
5	F	29	Right arm, red swelling of a centimeter in size	1200	6.0	5	On the 6th day, discharge of necrotic core. Relieved from pain, but induration & tenderness remained	Non-effective	<i>S. aureus</i> 100
6	M	68	Nape & thigh, red swelling of one cm in size	1200	3.6	3	On the 4th day, swelling reduced without discharge. On the 8th day, healed up.	Considerably effective	
7	M	63	Back, red swelling, 3.8 × 3.0 cm in size	1200	16.8	14	On the 8th day, discharge of necrotic core	Moderately effective	<i>S. epidermidis</i> 100
8	M	68	Furunculosis. Scalp, red papules, varying from a few millimeter to a centimeter in size	1200	8.4	7	On the 8th day, no response	Non-effective	<i>S. aureus</i> 100
9	M	18	Furunculosis. Occipital area, follicular papules tenderness	800	5.6	7	On the 8th day, still new lesions developed	Non-effective	<i>S. aureus</i> 1.56
10	M	66	Furunculosis. Scalp, red indurations with pustular changes, one to 2 cm in size	1200	8.4	7	No response	Non-effective	<i>Proteus mirabilis</i> 100
11	M	46	Keloidal folliculitis. Back of the neck, follicular pustules and hard papules	1200	8.4	7	Stopped the development of pustules	Moderately effective	<i>S. epidermidis</i> 1.56

色ブドウ球菌および100 mcg/ml以上の表皮ブドウ球菌が分離された。

無効例は、MIC 100 mcg/ml以上の耐性菌に起因する症例であった。

病巣の大きさと本剤の効果との関係についてみると、径が1 cm前後の3例では、感受性菌による2例はすべて有効であった。

病巣が鶏卵大の4例では、感受性菌による3例中、2例が有効、1例がやや有効の成績であった。

ii) 癬腫症 2例は1日量1200 mg、1例は800 mgが投与された。

起因菌は黄色ブドウ球菌2株、変形菌1株であったが、黄色ブドウ球菌の1株のみが本剤に感受性をしめした。臨床効果は、全例で認められていない。なお、本剤感受性の黄色ブドウ球菌による症例は、1日量800 mgの投与をうけたが、8日目なお新病巣の発生をみている。

iii) ケロイド性毛包炎 表皮ブドウ球菌を分離、本剤のMICは、1.56 mcg/mlであった。1日量1200 mgを投与し、8日目に膿疱の新生は認められなくなつたが、既存の病巣の改善は著明でなかつた。

B. その他の化膿性疾患 (Table 3)

i) 伝染性膿痂疹 6歳、女子の1例で、1日量600 mgを使用し、4日目病巣は乾燥、有効例とみなされる。

ii) 癩疽 1例に投与、5日目に排膿は停止したが、なお、圧痛と腫脹は残存、やや有効と判定した。

iii) 貨幣状湿疹 6例について検討した、3例では、1日量800 mg、他例で1200 mgの投与を行なつた。4例が同時に小膿疱の全身性播種をみとめた。

コルチコステロイド剤を併用していない3例についてみると、有効1例、やや有効1例、無効1例の成績であった。病巣分離菌はすべて本剤に感受性をしめした。有

Table 3 Propionylmaridomycin in the treatment of miscellaneous skin diseases with which microorganisms associated

Case	Sex	Age	Clinical diagnosis	Propionylmaridomycin			Results	Evaluation of efficacy	Microorganism & MIC (mcg/ml)
				Daily dose (mg)	Total dose (g)	Duration (days)			
1	F	6	Impetigo contagiosa	600	1.8	3	On the 4th day, lesions dried up	Effective	
2	F	40	Panaritium	1200	4.8	4	On the 5th day, stopped discharge, but tenderness & red swelling remained	Moderately effective	
3	F	26	Nummular dermatitis with extensive shower of lesions	800	3.2	4	On the 5th day, remarkable improvement	Effective? (Corticosteroid parenterally)	
4	F	17	Nummular dermatitis with extensive shower of lesions	800	5.6	7	Partially, dried up	Moderately effective	<i>S. epidermidis</i> 1.56
5	F	19	Nummular dermatitis	800	5.6	7	On the 7th day, remarkable improvement	Effective? (Corticosteroid parenterally)	
6	F	20	Nummular dermatitis with extensive shower of lesions	1200	8.4	7	On the 8th day, all lesions dried up	Effective	<i>S. epidermidis</i> 1.56
7	M	20	Nummular dermatitis	1200	8.4	7	On the 8th day, healed up	Effective? (Corticosteroid parenterally)	
8	M	17	Nummular dermatitis with extensive shower of lesions	1200	8.4	4	On the 5th day, no response	Non-effective	<i>S. aureus</i> 1.56

効例は8日目に全身性播種性病巣をふくめて全病巣が乾燥したものであり、やや有効例は1週後、部分的な改善はみられたが、1部なお湿潤病巣が残存したものである。

コルチコステロイド剤の全身投与を行なった3例は、すべて1週間以内に著明に改善、効果判定は若干困難であつたが有効とみなした。

C. 瘡瘡 (Table 4)

6例について検討した。症例はすべて膿疱形成をとまなつていた。3例で有効、1例でやや有効、2例で無効の成績を得たが、無効例のみが1日量1200mg投与、他は800mg投与であつた。

3) 臨床効果と病巣分離菌の試験管内抗菌力との対比
病巣分離菌15株について propionylmaridomycin の試験管内抗菌力を寒天平板希釈法により検討した。病巣分離菌の内訳は、グラム陽性球菌13株 (黄色ブドウ球菌7株、表皮ブドウ球菌5株、マイクロコッカス1株)、グ

ラム陰性桿菌2株 (変形菌1株、クレブシエラ1株) である。グラム陽性球菌13株では、10株が MIC 1.56 mcg/ml、3株が100 mcg/ml以上で、本剤にたいして感受性と耐性の2つの群に明瞭に区別された。

グラム陰性桿菌2株の MIC は、ともに100 mcg/ml以上であつた (Table 5)。

さて、本剤の臨床効果と、病巣分離菌の感受性とを瘡瘡をのぞく各種化膿性疾患において対比すると、Table 6のとおりで、MIC 100 mcg/ml以上の耐性菌を分離した4例はいずれも無効、いつぼう、感受性菌分離病巣についてみると、瘡では、3例中2例が有効、1例やや有効、癰腫症1例は無効、ケロイド性毛包炎1例はやや有効、貨幣状湿疹3例では、有効1例、やや有効1例、無効1例の成績であつた。

4) 副作用

本剤投与にもとづくと思われる副作用を訴えたものはなかつた。

Table 4 Propionylmaridomycin in the treatment of Acne

Case	Sex	Age	Grade	Propionylmaridomycin			Results	Evaluation of efficacy	Microorganisms & MIC (mcg/ml)
				Daily dose (mg)	Total dose (g)	Duration (days)			
1	M	17	III	1200	8.4	7	No response	Non-effective	Sterile on routine culture
2	F	24	II	1200	12.0	10	No response	Non-effective	<i>S. epidermidis</i>
3	F	19	II	800	8.0	10	Stopped the development of pustules	Moderately effective	<i>S. epidermidis</i>
4	F	15	III	800	16.0	15	On the 15th day, pustules were not observed	Considerably effective	<i>Klebsiella</i> sp. 100
5	F	25	II	800	6.4	8	Numbers of pustules decreased	Considerably effective	<i>S. epidermidis</i>
6	F	29	II	800	8.0	10	Stopped the development of pustules	Considerably effective	<i>S. epidermidis</i>

Total of cases : 6 Considerably effective : 3 Moderately effective : 1
Non-effective : 2

Table 5 MIC of propionylmaridomycin for microorganisms isolated from skin lesions

Microorganism	Total number of strains	MIC (mcg/ml)	
		1.56	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	4	1
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1
<i>Klebsiella</i> sp.	1	0	1

Table 6 Correlation between clinical effects and sensitivity of causative organisms for propionylmaridomycin

Diagnosis	Number of cases	Sensitivity					
		Sensitive (MIC 1.56 mcg/ml)			Resistant (MIC 100 mcg/ml)		
		Considerable effective	Moderate effective	Non effective	Considerable effective	Moderate effective	Non effective
Furuncle	5	2	1	0	0	0	2
Furunculosis	3	0	0	1	0	0	2
Keloidal folliculitis	1	0	1	0			
Nummular dermatitis	3	1	1	1			

5) 考案

ここに得られた propionylmaridomycin の臨床成績を総括すれば、25例中、有効12例、有効率48%、やや有効までをとれば有効率は72%となる。

この成績は、他のマクロライド抗生物質とほとんど一致する。

瘡7例において4例(57%)で明らかな効果を認めた。また、無効例は1例(14%)にすぎない。

瘡は、直接化学療法の効果を反映すると考えられがちであるが、既に大きさを増大した症例では、各種の抗生物質投与において患者の期待を裏切つて、速効的に明らかな効果が認められない場合が少なくない。

かかる点を考慮すれば、本剤の効果はかなり評価できると考える。

とくに、鶏卵大に腫大した病巣の4例で2例に有効、他2例でやや有効の成績をおさめたことは注目されてよいであろう。

癬腫症3例で効果を認め得なかつたが、かかる症例は、細菌感染以外の要因をも考慮すべきで、必ずしも本剤の評価を減せしめるものではない。

ケロイド性毛包炎でのやや有効の成績に関しても同様のことが言えよう。

伝染性膿痂疹1例で有効な結果を得たことは興味ぶかい。

膿痂疹は、初期に病巣が小さく、化学療法を施行した場合においても、既に産生された毒素によつて水疱の拡大をみる場合が少なくない。この点を考慮すれば、4日目病巣が乾燥したことは十分に評価されてよいと考える。

貨幣状湿疹および自家感作性皮膚炎においては、化学療法に対する評価は、必ずしも確立されていない。

コルチコステロイド剤の全身投与が、病巣の好転により大きな役割を果たすかと考えられる。

しかし、コルチコステロイド剤のみでは病巣の改善が顕著でない症例もあり、抗生物質の投与を必要とする場合も少なくなく、本症に対する2次的薬剤としての抗生

物質の意義は存在すると考える。

本症6例に使用し、4例に効果をみたことも評価されてよいであろう。

以上、化膿球菌が直接または間接的に関係したと思われる皮膚感染性疾患についてみると、個々の症例を考慮して検討すれば、総括的な有効率以上に本剤の価値は評価され得ようと思われる。

瘡瘡に関しての抗生物質の薬剤効果は、若干趣きを異にする。

尋常性瘡瘡の発生は、直接的には皮膚の面皰形成作用にもとづき、それに個体の毛孔の反応性の強弱が関連する。皮脂はそのすべての構成要素に面皰形成能が認められるが、とくに遊離脂肪酸において、作用は最も強度である。脂腺から分泌される皮脂は、トリグリセライドであることは既に確認され、それが皮膚への排泄過程において嫌気性コリネバクテリウム (*Corynebacterium acnes*) によつて分解されて、遊離脂肪酸になることが証明されている。勿論、すべての遊離脂肪酸がこの桿菌の lipase によつて産生されるのではない。

さて、*C. acnes* は、試験管内では寡糖体抗生物質をのぞくほとんどすべての抗生物質に感受性をしめす。

しかし、*in vivo* において、PCの投与は全く効果を発揮し得ない。ただ、TC系薬剤のみが *C. acnes* の局所における数を著しく減少せしめ、結果的に皮脂中の遊離脂肪酸を低下せしめることが知られて来た。それはまた、臨床効果にも反映された。恐らくTC系薬剤は、皮脂腺を介して排泄されるためと思われる。

マクロライド抗生物質に関しては、同様の期待が持たれ得るが、実際的には十分に検討されていない。

本剤投与例6例中、3例で臨床効果を認めたことは、かかる点から極めて興味深い。

勿論、瘡瘡の病変のすべてが *C. acnes* と抗生物質の関係のみで説明され得るとは考えられず、ホルモンの影響による皮脂の排泄量等も考慮されるべきで、無効3例の存在は、本剤の価値を減せしめるものではない。

25例全例で何ら副作用を認めなかつたことは、本剤の

臨床使用上の価値をたかからしめる。

6) 総括

皮膚科領域における propionylmaridomycin の効果を検討した。

癬, 癬腫症, 貨幣状湿疹および痤瘡等皮膚科感染症25例に本剤1日量800~1200mgを投与した。有効12例有効率48%であり, やや有効までをとれば有効率は72%であった。

臨床効果と病巣分離菌の試験管内抗菌力とを対比する

と, 病巣分離菌はグラム陽性球菌(ブドウ球菌12株, ミクロコッカス1株)13株, グラム陰性桿菌2株であり, グラム陽性球菌では10株がMIC 1.56 mcg/ml, 3株が100 mcg/ml以上であった。またグラム陰性桿菌はともに100 mcg/ml以上であった。臨床効果は100 mcg/ml以上はすべて無効であり, 感受性菌では2例が無効であった。

全例に本剤にもとづくと思われる副作用を訴えたものはなかった。

PROPIONYLMARIDOMYCIN IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIOUS DISEASES

MASAYASU GOTO and MUNEO FUKAGAWA

Department of Dermatology, Kyushu University, School of Medicine

Propionylmaridomycin, 800 to 1200 mg daily, was given orally to 25 cases of skin infectious diseases. In 12 cases, considerable improvement was apparent on the 7th day of the treatment. Moderate effects were observed in other 6 cases.

Antibacterial activity of this drug was studied on the strains isolated from lesions in this clinical investigation. The MIC distribution of 13 gram-positive cocci showed the bimodal pattern with the peaks of 1.56 mcg/ml and more than 100 mcg/ml. The growth of gram-negative rods was not inhibited even with high concentration of 100 mcg/ml.

The comparison between clinical results and sensitivity of causative microorganisms against this drug showed that fair clinical results were obtained in 75% of the cases in which sensitive strains were isolated.

In acne cases 3 of 6 were considerably improved.

This result may suggest the drug is excreted via sebaceous gland.

There were no noticeable side effects.