

DKB の膿皮症における治験

熊坂鉄郎

仙台通信病院皮膚科

北目文朗

東北大学医学部細菌学教室

DKB(Dideoxykanamycin B) は Kanamycin B の 1 誘導体で、とくに緑膿菌および耐性菌に対し極めて高い感受性を有することが知られている¹⁾。

われわれは DKB について若干の基礎的実験を行ない、さらに 2,3 膿皮症に応用してその効果を検討したので、以下にその結果を報告する。

血中濃度および尿中排泄

昭和 47 年 8 月 2 日健康成人 2 例を対象として、上記の測定を行なった。

(I) 実験材料および実験方法

1) 使用薬剤

DKB(3',4'-dideoxykanamycin B) 硫酸塩

2) 活性物質の定量

東北大学医学部細菌学教室保存(日本化学療法学会指定)の *Staphylococcus aureus* 209 P 株を指示菌として薄層カップ法^{*)}で行なった。すなわち本株を普通ブイヨン中で 15 時間培養し、その 1.5 ml を 300 ml の普通寒天培地(ペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, 寒天 1.5%, pH 7.4) に混じ、これをすでに 38×29 cm の大型シャーレに 300 ml の普通寒天培地に作製しておいた基層の上に播き、平板を作製した。1 検体(1 濃度)につき 3 個のカップ(外径 8 mm, 内径 6 mm, 高さ 10 mm)を立て、その中に生理食塩水で適宜希釈した試料を満たし、4°C で 1~1.5 時間拡散させたのち、37°C で 15~18 培養後阻止円直径を測定した。検量線は DKB を生理食塩水に既知量添加し試料と同様処理して作製した。活性物の濃度は DKB の濃度に換算して表わした (Fig. 1)。

3) 血中濃度

DKB 1 mg/kg 筋肉内投与後経時的に肘窩皮下静脈から採血し、その血清を分離し上述に従がつて薄層カップ法^{*)}で定量した。定量値は DKB 換算値で表わした。

4) 尿中排泄

採血と同時に経時的に採尿し同様定量した。さらに各時間ごとの DKB 排泄量を累積して累積回収率として表わした。

*) なお以上の薄層カップ法定量に際しては、血清中および尿中に存在する高分子性抗菌活性物質の作用を除

Fig. 1 Standard growth inhibitory curve of DKB

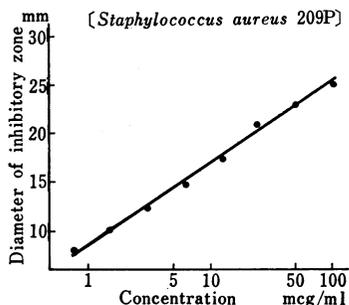


Fig. 2 Serum concentration of DKB (healthy adults)

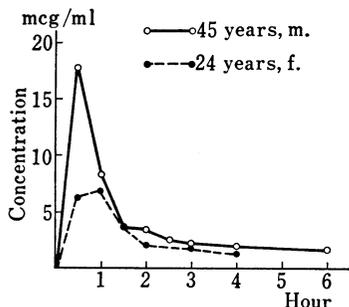
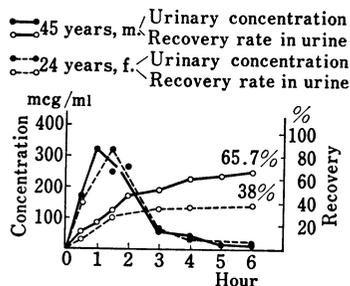


Fig. 3 Urinary concentration and recovery rate in urine (healthy adults)



去する目的で、寒天平板上に Cellophane を貼布し、その上にカップをのせ assay した。

(II) 結果

1) 血中濃度

45歳・男では投与後30分で約18mcg/mlの最高濃度に達し、6時間後に約2mcg/mlに低下した。24歳・女の場合、投与後30~60分で約7mcg/mlの最高濃度を示し、4時間後約2mcg/mlに低下した(Fig. 2)。

2) 尿中排泄

投与後30分~1時間間隔で6時間追跡した結果、45歳・男で65.7%、24歳・女で38.0%の累積回収率をみた。ただし、女子例では投与後60分および120分で排尿がなく、従がつてこの時間の記載がない。男子例では投与後60分にピークがあり1mg/kg投与で約320mg/mlに達し、女子例も90分で同様の結果を得、両者ともに3時間目に急激な減少をみた(Fig. 3)。

治 験 成 績

1) 対 象

昭和47年7月25日から同年8月20日までに仙台通信病院皮膚科を訪れた患者で、その内訳は汗腺膿瘍6例、面疔・毛嚢炎爪廓炎各1例、膿痂疹18例および趾間癬爛症1例の計28例である。

これら対象の年齢は、最高43歳を含む成人4例を除いた他の24例はすべて幼児で、この中には生後26日の乳児もある。その平均年齢は8.75歳、性別では男18例・女10例を占めた。

2) 検査方法

全症例の局所化膿巣から採取した材料を、Heart Infusion Agar(栄研)を用いて培養し、さらに同定した病原性細菌に対する既知抗生物質の感受性およびDKBの最小発育阻止濃度を測定した。なお既知抗生物質の感受性測定はトリデスク“栄研”により、きわめて感受性(卍)、比較的感受性(卍)、比較的抵抗性(+)および抵抗性(-)であらわした。また最小発育阻止濃度の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従った。

3) 投与方法

全例が外来患者であることから1日2回投与は制約をうけるので、原則として1日1回連日筋肉内投与とした。1回の投与量は年齢および体重により考慮したので、成人の1回100mg投与もあれば、生後26日の乳児に対する1回12.5mg投与もあるが、幼児例では全て1回の投与量50mgを越えることはない。

4) 効果判定

投与回数の最多が5回であることから総投与量は判定の基準から除外した。膿皮症の特質として外用療法を考慮にいれる訳にはゆかぬので、外用薬併用例はその基準を1段階上げて判定の資料とした。DKBの単独使用による治癒例を著効(卍)で現わし、併用による治癒を有効(卍)、併用による著明軽快をやや有効(+),そして併用による軽快以下を無効(-)で示した。

5) 検査結果

起因菌は28例中の大部分27例から黄色ブドウ球菌が検出され、趾間癬爛症の1例に緑膿菌が同定された。これら起因菌に対するDKBの最小発育阻止濃度をみると、0.78mcg/ml 1例・1.56mcg/ml 14例(うち1例は緑膿菌)・3.13mcg/ml 5例、6.25mcg/ml 6例、以下12.5mcg/ml および >100mcg/ml に各1例である。

起因菌に対するDKBの最小発育阻止濃度と投与によ

Table 1. Correlation between DKB MIC on causative bacteria and its effectiveness on eruption

MIC (mcg/ml)	Effectiveness				Interrupted
	No. of case	卍	卍	+	
0.78	1		1		
1.56	14	2	11		1
3.13	5		5		
6.25	6	1	1	1	3
12.5	1		1		
>100	1				1

Table 3 Effectiveness of DKB classified by disease

Diagnosis	No. of cases	Effectiveness				
		markedly effective (卍)	effective (卍)	moderately effective (+)	ineffective (-)	interrupted
Sudoriparous gland abscess	6		5			1
Pustule	1	1				
Folliculitis	1	1				
Paronychia	1	1				
Impetigo	18		13	1	4	
Interdigital erosion	1		1			
	28	3	19	1	4	1

Efficacy rate : 82.1%

Table 2. Cases treated by DKB

No.	Age	Sex	Diagnosis	Site	Causative organism	Sensitivity					DKB		Combined drug	Effectiveness	Side effects	
						EM	CP	TC	AB-PC	GM	KM	MIC (mcg/ml)				Daily dose
1	8m.	m.	Abscess of the sweat gland	Head	<i>Staphylococcus aureus</i>						#	0.78	25 mg X 2	Baramycin oint.	++	Eruption, pyrexia (infantile erythema due to parasitic bacteria)
2	3	m.	Abscess of the sweat gland	Head	<i>Staphylococcus aureus</i>						#	1.56	25 mg X 1	Baramycin oint.	++	
3	1	m.	Abscess of the sweat gland	Forehead	<i>Staphylococcus aureus</i>	#	-				#	1.56	50 mg X 1	Pimafucin oint. Indeterminate	++	
4	1	m.	Abscess of the sweat gland	Head	<i>Staphylococcus aureus</i>	#	#	#	#	#	#	1.56	30 mg X 2	Baramycin oint.	++	
5	8m.	f.	Abscess of the sweat gland	Tip of the nose	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	-			+	6.25	25 mg X 2	Baramycin oint.	++	
6	7	f.	Abscess of the sweat gland	Left cheek	<i>Staphylococcus aureus</i>			+			#	1.56	50 mg X 1	Baramycin oint.	++	
7	43	m.	Facial carbuncle Buccogingival fistula	Left cheek	<i>Staphylococcus aureus</i>		#	#	#	#	#	1.56	100 mg X 4	-	#	
8	32	m.	Folliculitis	Head	<i>Staphylococcus aureus</i>		-				+	6.25	100 mg X 2	-	#	
9	31	f.	Paronychia	Right thumb	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	#	+			+	1.56	100 mg X 3	-	#	
10	7	m.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>						#	6.25	50 mg X 4	Pyoctanin B. Z. S.*	+	
11	4	m.	Impetigo	Whole body	<i>Staphylococcus aureus</i>						#	3.13	50 mg X 2	Pyoctanin B. Z. S.*	++	
12	26 d	m.	Impetigo	Trunk	<i>Staphylococcus aureus</i>	#	#	#	#	#	#	6.25	12.5mg X 2	Pyoctanin B. Z. S.*	-	
13	7	m.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>						#	3.13	50 mg X 2	Pyoctanin B. Z. S.*	++	
14	8	m.	Impetigo	Whole body	<i>Staphylococcus aureus</i>			+			#	3.13	50 mg X 2	Pyoctanin B. Z. S.*	++	
15	6	m.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>	#	#	#	#	#	#	6.25	30 mg X 2 50 mg X 2	Pyoctanin B. Z. S.*	-	
16	9	m.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>			#	#	#	#	6.25	50 mg X 5	Pyoctanin B. Z. S.*	-	
17	4	m.	Impetigo	Whole body	<i>Staphylococcus aureus</i>	#	#	-			#	3.13	30 mg X 3	Pyoctanin B. Z. S.*	++	

										Brother and sisters	
18	8	m.	Impetigo	Face, arm	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
19	7	m.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
20	1	f.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
21	4	f.	Impetigo	Trunk	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
22	7	m.	Impetigo	Face	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
23	3	f.	Impetigo	Whole body	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
24	5	f.	Impetigo	Extremities	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
25	2	f.	Impetigo	Whole body	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
26	4	f.	Impetigo	Head	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
27	3	f.	Impetigo	Trunk	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	+	+	+	+
28	38	m.	Erosio interdigitalis	Both interdigits	<i>Ps. aeruginosa</i>	+	+	+	+	+	+

* Borzinksalbe

る皮疹効果との相関をみると、3.13 mcg/ml を境にして明らかな差異がみられる (Table 1)。

6) 臨床成績

その一覧を別表に示した (Table 2)。

深在性膿皮症は9例でこのうち汗腺膿瘍は2/3の6例を占めた。その殆んどは多剤感受性を示す症例で、1例を除いて2回以内の投与により著しい治癒促進がみられた。除外の1例 (症例3) は投与前所見で乳児寄生菌性紅斑が陰股ないし下腹にあり、投与後90分前後で全身発疹および発熱を中止したものである。成人3例中症例7はBEHÇET病例で鼻粘膜の抜毛後に疼痛・腫脹をきたしたと思惟される。本例は2回の投与後顔頰移行部から口腔内に多量の自然排膿があつて治癒した。症例8はGMに比較的感受性・KMに比較的抵抗性を示し、DKBの最小発育阻止濃度も6.25 mcg/mlであつたが、2回投与で治癒をみた。症例は9右母指爪根部の圧出膿から黄色ブドウ球菌が検出され (カンジダ陰性)、1回の投与後疼痛消失をみた。

表在性膿皮症中18例の膿痂疹もすべて黄色ブドウ球菌検出例で、その感受性がAB-PCで抵抗性 (+〜) を示すものが過半数を占めているのが目だつた。本症では家族感染が3組 (7例) あり、症例10と11および症例15と16のように前者がいつたん軽快機転にむかうかの様子を示しながら、兄 (または弟) → 弟 (または兄) → 兄 (または弟) と、あたかもトリコモナス感染症におけるピンポン感染のような経過を示した症例がある。しかもこれら4症例はDKBの発育阻止濃度が6.25 mcg/mlを示していた。これに対して症例19, 20, 21の兄妹例の場合は、最小発育阻止濃度が1.56 mcg/mlであり、DKB投与により著明に軽快した。

症例28は汗疱状白癬の診断で加療中 (白癬菌陰性)、1夜にして左右全趾間の糜爛が著明となりガーゼの緑色汚染がみられたので、改めて検索の結果、緑膿菌が同定されたものである。本例は初回投与の翌日から汚染度が減少し、5回の加療で治癒した。

以上の結果、DKB単独投与だけで治癒した3例 (著効)、外用剤との併用で治癒した19例 (有効)、併用によつて著しい軽快を

みた1例(やや有効)の計23例(有効率82.1%)に効果あり,4例に無効,中止1例の成績を得た(Table 3)。

7) 副作用

症例3(1歳,男)に投与後90分前後で発疹・発熱がみられた。

また聴器毒性について4~5回投与の2症例(症例7および28)を検索した結果,全く異常を認めない。

考 察

DKBの治験に際して基礎的実験の意味で,健康成人2例を対象に血中濃度および尿中排泄を測定した。その結果は一様でなく,また女子例にあつては一定時間内に排尿がみられぬという不測の事態も生じ,少数測定の不正確さを暴露したが,血中濃度の時間的推移についてはほぼ同様の傾向がみられる。また尿中排泄においては,2例ともにピーク時の排泄量が約320 mcg/mlを示した。女子例の場合は,夏季作業中に行なわれた測定であつたので,この不自然さがなければ男子例と同様の成績を得たであろう。

起因菌をみるとその殆んどが黄色ブドウ球菌で,しかも他剤抗生物質に感受性を示す菌株が多かつたことから,耐性菌に対して高い感受性を有するDKBの,抗菌作用の面白みがうすれた感を免れ得ない。ただしDKBの最小発育阻止濃度と皮疹効果との相関をみると,3.13 mcg/mlを境にして皮疹効果の差が歴然としていることは興味深い。

このことは個々の症例をみても判るが,一般的に深在性膿皮症ではDKBの最小発育阻止濃度は低い数字で示され,有効率も中止例を除いて100%の数字で示される。これに対して表在性膿皮症の内の膿痂疹においては,

その最小発育阻止濃度が6.25 mcg/ml以上を示すものが1/3を占めている。また家族感染が3組にみられたが,これが季節的な因果も含めてあたかもピンポン感染のように出没したのは膿痂疹加療の難しさを物語るものといえよう。JMの膿痂疹加療でも,1.56 mcg/mlの最小発育阻止濃度を示しながら無効であるとする五島らの報告⁹⁾をみても首肯される。ただし膿痂疹加療の1方法として,敢えてDKBに限らず他剤では筋肉内投与1日2回という方法によつて,抗菌力を維持する方向を持つていくのも面白いと考える。

む す び

新抗生物質 Dideoxykanamycin B を用いて若干の基礎的実験を行ない,同時に2,3膿皮症に応用した。

- 1) 健康成人2例で血中濃度および尿中排泄を測定した。血中濃度は30~60分に,尿中排泄では60~90分にピークがみられた。
- 2) 最小発育阻止濃度と皮疹効果との相関では,3.13 mcg/mlを境に効果差がみられた。
- 3) 膿皮症28例に応用した結果,23例(有効率82.1%)に効果をみた。
- 4) 副作用として,1例に発疹・発熱をみた。

文 献

- 1) UMEZAWA, H. *et al.*: J. Antibiotics 24: 485, 1971
- 2) 日本化学療法学会効果判定基準研究会, MIC小委員会: MIC測定法の標準化について。Chemotherapy 16: 98, 1968
- 3) 五島応安, 村本修敏: Chemotherapy 17: 679, 1969

CLINICAL EXPERIENCE WITH DIDEOXYKANAMYCIN B (DKB) IN PYODERMA

TETSURO KUMASAKA

Clinic of Dermatology, Sendai Teishin Hospital

HUMIO KITAME

Department of Bacteriology, Faculty of Medicine, Tohoku University

Laboratory experiments were carried out with a new antibiotic, dideoxykanamycin B (abbr. DKB), and this drug was applied clinically to the patients of pyoderma.

- 1) Blood concentration and urinary excretion were measured with DKB in 2 cases of healthy adults. A peak was recognized in 30~60 minutes for blood concentration, and in 60~90 minutes for urinary excretion.
- 2) As for the correlation between minimum growth inhibitory concentration and anti-rash effect with DKB, the borderline of effect difference was observed at 3.13 mcg/ml.
- 3) DKB was applied clinically to 28 cases of pyoderma, and the effectiveness was obtained in 23 cases of them, effective ratio being thus 82.1%.
- 4) As for the side effect with DKB, rash and pyrexia were noticed in 1 case.