

尋常性痤瘡に対する OPC-7251 クリーム剤の細菌学的効果

上野 一恵・加藤 直樹・渡辺 邦友

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設*

森 俊二・鹿野由紀子・後藤 裕子

岐阜大学医学部皮膚科

早川 律子・松永佳世子

名古屋大学医学部分院皮膚科

安野 洋一・小石 和人

京都府立医科大学皮膚科

朝田 康夫・赤枝 民世

関西医科大学皮膚科

東田 敏明・和 泉 宏

済生会野江病院皮膚科

西 嶋 攝 子

兵庫県立塚口病院皮膚科

武田 克之・池内 恒雄

徳島大学医学部皮膚科

小 川 暢 也

愛媛大学医学部薬理学教室

(平成2年5月7日受付・平成2年6月7日受理)

新フルオロキノロン剤である OPC-7251 の尋常性痤瘡に対する細菌学的効果を検討した。臨床試験は患者の顔面半側を1例とし、1%および0.5%の OPC-7251 クリーム剤とクリーム基剤のみの3種類の治療群に分け、二重盲検左右比較試験法により実施した。各製剤は1日朝夕2回顔面に単純塗布して用いた。検体は痤瘡病巣部を面砲圧出器で圧出したものとした。検体中の菌数は変法 GAM 寒天平板培地に検体を塗抹培養し、発育した集落数を計測することにより半定量的に測定した。細菌学的検討の対象となったのは130例で、1% OPC-7251 クリーム剤は45例、0.5% OPC-7251 クリーム剤は42例、クリーム基剤のみは43例に4週間外用された。分離菌種のうち *Propionibacterium acnes* は117例(90.0%)から分離され最も多かった。ついで多かった菌種は *Staphylococcus epidermidis* の34例(26.2%)であった。*P. acnes* を含む *Propionibacterium* spp. は126例(96.9%)から分離された。治療前後の菌数の変動を検討したところ、1%および0.5% OPC-7251 クリーム剤治療群ではクリーム基剤群より有意に分離総菌数および *P. acnes* 菌数の減少をみたが、1%と0.5% OPC-7251 クリーム剤治療群の間には有意な差は認められなかった。治療前後に分離された *P. acnes* の感受性試験では OPC-7251 に耐性の株は見られなかった。

Key words : Acne vulgaris, OPC-7251, *Propionibacterium acnes*, Topical antibiotics

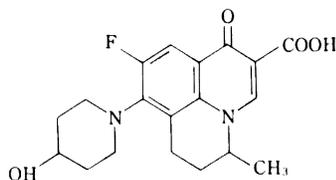


Fig. 1. Chemical structure of OPC-7251

OPC-7251は大塚製薬㈱により開発された新フルオロキノロン系合成抗菌剤で、ベンゾ [ij] キノリジンを基本骨格とし、9位にフッ素、8位に4-ヒドロキシピペリジンを有することを構造上の特徴とする (Fig. 1)。

OPC-7251は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* などの好気性菌および *Propionibacterium acnes* や *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対して clindamycin (CLDM) や tetracycline (TC) を上回るかほぼ同等の幅広く、強い抗菌力を示すこと¹⁾および実験的マウス皮下感染症と熱傷創感染に有効な治療効果を示すこと²⁾が報告されている。

尋常性痤瘡の成因は複雑で多くの原因もしくは誘因が上げられている。その中で重要な因子としてあげられているのは *P. acnes* の皮脂腺毛包内での増殖で^{3,4)}、したがって *P. acnes* に抗菌力を持つ抗菌剤の局所もしくは全身の投与が治療効果をあげている⁵⁻⁷⁾。

今回、OPC-7251の外用剤の尋常性痤瘡に対する治療効果が二重盲検左右比較試験法により検討されたが⁸⁾、著者らはこの臨床試験に際して、細菌学的効果を検討したのでその成績を報告する。

1. 材料と方法

臨床試験の実施方法 (二重盲検左右比較試験法) の詳細はさきに報告した⁸⁾。

1. 対象症例

全国7施設の皮膚科 (Table 1) を受診した14歳から35歳の顔面左右に同程度の尋常性痤瘡を有する症例を対象とした。

2. 試験方法

0.5%および1% OPC-7251 クリーム剤、クリーム基剤のみの合計3種類の製剤をコントロールによって顔の半面を一例として無作為に割り付けることにより二重盲検左右比較試験法を実施した。製剤は、1日朝夕2回、あらかじめ割り当てられた石けんにて洗顔後、単純塗布した。試験期間中は化粧水および弱油性の乳剤以外の基礎化粧品は使用を禁止し、白粉、まゆ墨、アイシャドウ、口紅などの化粧品は用いても構わないも

Table 1 Institutes taking part in the study

Institute	Doctor
Department of Dermatology, School of Medicine, Gifu University	Shunji Mori Yukiko Shikano Yuko Goto
Department of Dermatology, Branch Hospital, Nagoya University School of Medicine	Ritsuko Hayakawa Kayoko Matsunaga
Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine	Hirokazu Yasuno Kazuo Koishi
Department of Dermatology, Kansai Medical University	Yasuo Asada Tamiyo Akaeda
Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital	Toshiaki Higashida Hiroshi Izumi
Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital	Setsuko Nishijima
Department of Dermatology, School of Medicine, University of Tokushima	Katsuyuki Takeda Tsuneyuki Ikeuchi

のとした。また、尋常性痤瘡の経過に影響をおよぼすと考えられる抗菌剤やホルモン剤などの併用 (全身投与も含め) は行わないものとした。

3. 細菌学的検討

1) 検体の採取

治療の開始前と開始4週間後に尋常性痤瘡の病巣部を清拭後、顔面の左右病巣部3か所をそれぞれ別々に面皴圧出器で圧出し、その内容物を滅菌綿棒で丁寧に採取した。検体を採取した綿棒はただちにケンキポーター (クリニカル・サブライ) に入れ、密栓し岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設にできるだけ速やかに輸送した。なお、治療後、尋常性痤瘡が改善し、病巣部が3か所以下になった症例では、1もしくは2か所の病巣部から検体を採取した。また、採取する尋常性痤瘡の種類 (面皴、丘疹、膿疱) および場所は治療前後で可能な限り同一にした。

2) 検体の半定量培養

直径90mmのプラスチック・シャーレ (ニッスイ) に作った2枚の変法 GAM 寒天平板培地 (ニッスイ) のそれぞれの半面に、検体 (綿棒) を回しながら丹念に均一に塗抹した (ステップ1)。続いてそれぞれの塗抹部分の端から塗抹部分の半分 (シャーレ全体の4分の1) に向けてエーゼで画線を一本引き、これを末塗抹部分の半分の面積全体にエーゼで広げ (ステップ2)、さらに、エーゼで広げた区画の端から末塗抹の残り4分の1区画に新しいエーゼで画線を一本引き、同様に4分の1区画全体にエーゼでひろげた (ステップ3)。塗抹された平板培地は1枚を嫌気培養し (72時間)、1枚を好気培養 (48時間) した。

検体中の菌数は、予備実験により得られた成績から、最初に塗抹した寒天平板半面上の菌発育状況により半

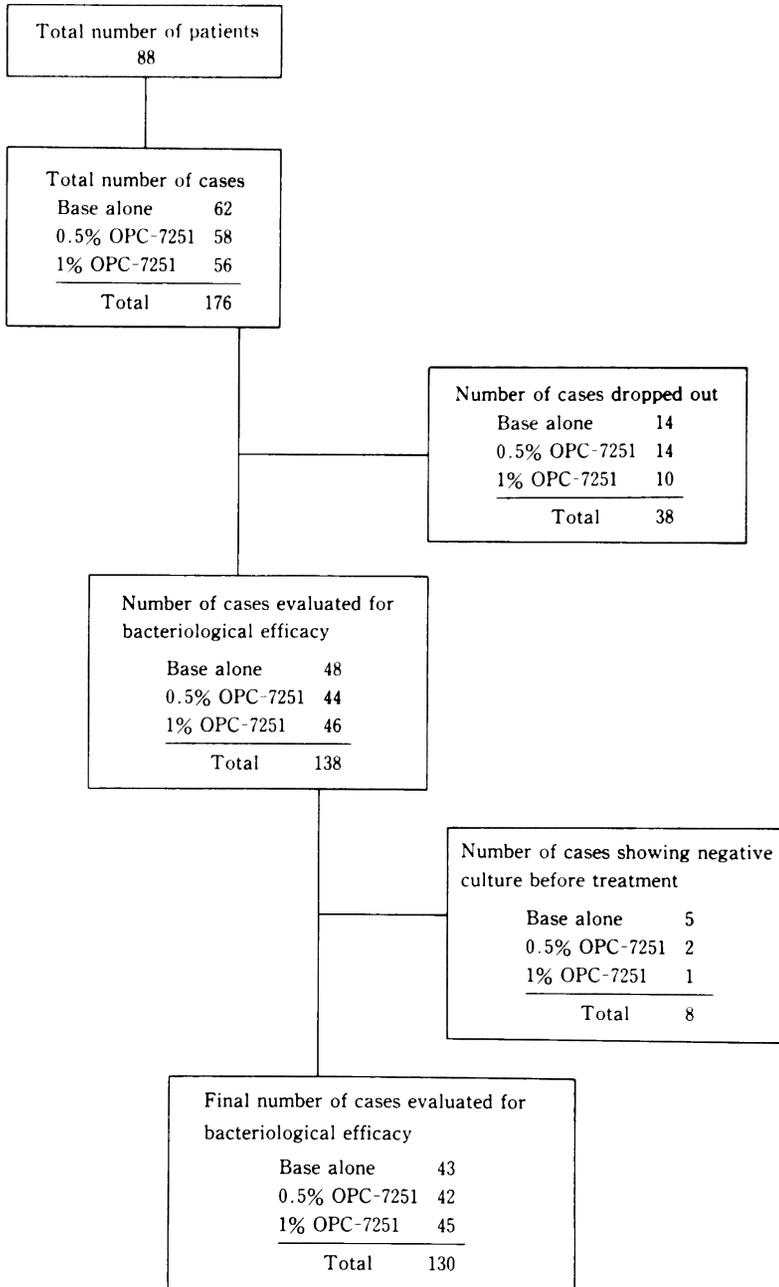
定量的に判定した。すなわち、 $\geq 10^6$ colony forming unit (CFU)：一面に菌苔が見られ、孤立集落は認められない、 10^5 CFU：一面に菌の発育が見られるが、癒合した集落や孤立集落が認められる、 10^4 CFU：孤立集落が数え切れなくらいに認められる、 $10^3 \sim 10^1$

CFU：集落数を数えることができる（実数を算出）、
 (-)：菌の発育を認めない、こととした。この判定基準は数回の予備実験の結果より定められた。

3) 分離菌の同定

分離菌は嫌気性菌の場合は変法 GAM 寒天培地で、

Table 2. Case distribution



好気性菌の場合は血液寒天培地もしくは Mueller Hinton II 寒天培地 (BBL) で 2 回以上継代し、純培養菌であることを確認した後に同定を行った。菌種の同定は培地上でのコロニーの性状、染色所見、カタラーゼ試験、オキシダーゼ試験、フドウ糖発酵試験、コアグラゼ試験などに加え、菌同定用キットとして、嫌気性菌では RAPID/ANA System (アムコ)、好気性菌では GPI および GNI カードを用いた Vitek System (アムコ)、API 20 E (アスカ純薬)、API 20 NE (アスカ純薬)、API STAPH (アスカ純薬) を用いて行った。また、必要に応じてガスクロマトグラフィーを用いて菌の終末代謝産物の分析を行った⁹⁾。

4) 細菌学的効果判定

OPC-7251 クリーム剤の尋常性痤瘡に対する細菌学的治療効果の判定は検体中の菌数の変動に基づき行っ

た。

5) 分離菌の薬剤感受性測定

日本化学療法学会の推奨する方法¹⁰⁾に準じて OPC-7251 に対する分離菌の薬剤感受性測定を行った。*P. acnes* に関しては、minocycline (MINO)、CLDM、erythromycin (EM) に対しても感受性を測定した。薬剤は力価の明らかなものを使用し、OPC-7251 は大塚製薬、MINO は日本レタリー、CLDM は日本アップジョン、EM は大日本製薬よりそれぞれ分与を受けた。

6) 統計学的分析

χ^2 検定、Kruskal-Wallis test (H-test)、および Mann-Whitney U test を用いて行った。

II. 成績

1. 解析症例 (Table 2)

合計 88 名の患者が細菌学検査実施の対象となった。

Table 3. Background characteristics

	Treatment			Statistical analysis
	Base alone	0.5% OPC-7251	1% OPC-7251	
Number of cases	43	42	45	
Age				
14~19	13	15	12	H-test
20~29	28	27	32	
30~35	2	0	1	NS
Sex				
male	7	6	10	χ^2 test
female	36	36	35	NS
Specimen				
comedones	20	19	20	
papules	4	3	6	χ^2 test
pustules	5	9	6	
comedones + papules	4	2	2	NS
comedones + pustules	7	7	10	
papules + pustules	3	2	1	
Severity				
mild	12	11	14	H-test
moderate	28	28	25	
severe	3	3	6	NS
Bacterial count (CFU/sample)				
$\geq 10^6$	2	3	1	
10^5	4	3	7	H-test
10^4	9	8	12	
10^3	8	12	12	
100~999	12	9	11	NS
10~99	7	3	2	
1~9	1	4	0	
Pretreatment				
No	33	32	35	χ^2 test
Yes	8	7	9	NS
Not known	2	3	1	

顔の半面を1例と計算すると、クリーム基剤が割り当てられた症例は62例、0.5% OPC-7251 クリーム剤では58例、1% OPC-7251 クリーム剤では56例で、合計176例(176半面)であった。このうち、初診日以降来院しなかった等の理由により投与4週後に検査できなかった症例を除いた細菌学的効果の解析対象例はクリーム基剤が48例、0.5% OPC-7251 クリーム剤が44例、1% OPC-7251 クリーム剤が46例であった。この中から治療開始前、細菌陰性例を除いた最終的な細菌学的解析例はクリーム基剤で43例、0.5% OPC-7251 クリーム剤で42例、1% OPC-7251 クリーム剤で45

例であった。

2. 検討症例の背景因子 (Table 3)

細菌学的解析例の年齢分布、性、分離材料の種類、症状の程度、検体中の細菌数、および前治療の有無の頻度は各治療群間に有意の差を認めなかった。

3. 治療前の尋常性痤瘡からの分離菌種

分離菌の組み合わせでは、130例中 *P. acnes* 単独が最も多く61例で、次いで *P. acnes* と好気性菌の組み合わせ52例であった (Table 4)。 *P. acnes* が分離された症例は117例(90.0%)で、 *Propionibacterium* 属全体では126例(96.9%)ときわめて高率であった。好

Table 4. Organisms isolated from the acne before treatment

Organisms	Treatment			Total	Statistical analysis
	Base alone (%)	0.5% OPC-7251 (%)	1% OPC-7251 (%)		
Type of infection					
<i>P. acnes</i> alone	22(51)	15(36)	24(53)	61	
Other <i>Propionibacterium</i> spp.	2(5)	1(2)	1(2)	4	
Aerobes	2(5)	1(2)	1(2)	4	
<i>P. acnes</i> + other	1(2)			1	
<i>Propionibacterium</i> spp.					
<i>P. acnes</i> + aerobes	13(30)	22(52)	17(38)	52	
<i>P. acnes</i> + yeast	1(2)			1	
Other <i>Propionibacterium</i> spp.	2(5)	2(5)	1(2)	5	
+ aerobes					
<i>P. acnes</i> + <i>Propionibacterium</i> spp.			1(2)	1	
+ aerobes					
<i>P. acnes</i> + aerobes		1(2)		1	
+ yeast					
Total	43	42	45	130	
Species					
<i>S. aureus</i>	1	1		2	
<i>S. epidermidis</i>	11	11	12	34	
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	3	1	5	
<i>Micrococcus</i> spp.	1	2	2	5	
<i>Corynebacterium</i> like organism		2	2	4	
GPR		1	1	2	
Sub-total	14	20	18	52	
<i>K. oxyloca</i>		1	1	2	χ^2 test
<i>E. aerogenes</i>		1		1	
<i>E. cloacae</i>		2		2	NS
<i>S. marcescens</i>	2	2		4	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	2	
Sub-total	3	6	2	11	
<i>P. acnes</i>	37	38	42	117	
<i>P. granulosum</i>	1			1	
<i>Propionibacterium</i> spp.	4	3	3	10	
Sub-total	42	41	45	128	
Yeast	1	1		2	
Total	60	68	65	193	

気性菌のみの分離例は 4 例 (3.1%) であった。

菌種別には、193 の分離株中 *P. acnes* が 117 株 (60.6%) で最も多く、*Propionibacterium* 属全体では 128 株 (66.3%) と全分離菌株の 3 分の 2 に達していた。次に多かったのは *S. epidermidis* で、34 株 (17.6%) 分離された。残りは *Propionibacterium* spp. 10 株

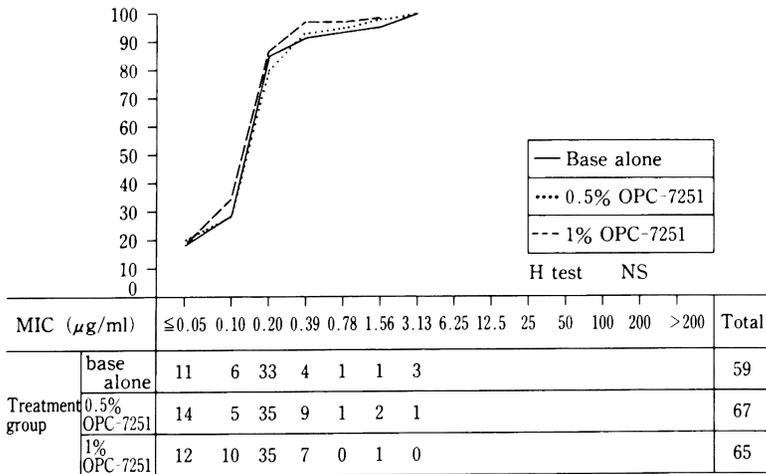
(5.2%) を除けばすべて 5 株以下であった。

グラム陽性菌は 52 株 (26.9%) 分離され、うち 46 株 (23.8%) はグラム陽性球菌であった。グラム陰性桿菌は 11 株 (5.7%) と低率であった。

各治療群と分離菌種の間の関係については有意の差は認められなかった。

Table 5. Bacterial count before treatment

Organisms	Bacterial count (CFU/sample)							Total
	1-9	10-99	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	
Species								
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1					2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	9	7		1	1		34
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	3						5
<i>Micrococcus</i> spp.	3	1			1			5
<i>Corynebacterium</i> -like organism		1	3					4
GPR		2						2
Sub-total	22	16	11		2	1		52
Gram-negative bacilli								
<i>Klebsiella oxytoca</i>		1			1			2
<i>Enterobacter aerogenes</i>						1		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1						1	2
<i>Serratia marcescens</i>				1		2	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>							2	2
Sub-total	1	1		1	1	3	4	11
Propionibacterium								
<i>Propionibacterium acnes</i>	4	14	33	29	25	10	2	117
<i>Propionibacterium granulosum</i>					1			1
<i>Propionibacterium</i> spp.	1			3	4	2		10
Sub-total	5	14	33	32	30	12	2	128
Yeast	1					1		2
Total	29	31	44	33	33	17	6	193



Inoculum size : 10⁶ CFU/ml

Fig. 2. Susceptibility of isolated bacteria to OPC-7251

4. 治療前の分離菌数

P. acnes の菌数は 84.6% の症例が $\geq 10^4$ CFU で、高菌数の例が多かった (Table 5)。また、グラム陰性桿菌も多く、*S. epidermidis* の菌数は $\leq 10^2$ CFU の症例が 94.1% に見られ、低菌数の症例が大半を占めた。グラム陽性菌全体においても低菌数の症例がきわめて多かった。

5. 分離菌の OPC-7251 に対する感受性

分離菌すべての各治療群ごとの OPC-7251 に対する感受性分布は各治療群間で差はなく、3 治療群とも MIC₅₀ は 0.2 μ g/ml, MIC₉₀ は 0.39 μ g/ml で、すべての分離菌が 3.13 μ g/ml で発育を阻止された (Fig. 2)。

分離菌のうち *P. acnes* のみの感受性分布においても各治療群で差は見られず、全株が 0.39 μ g/ml の OPC-7251 で発育が阻止された (Fig. 3)。

6. 治療前後の検出菌数の変動

治療前後の総菌数の増減を 1 log ごとに区切り各治

療群間で比較した (Table 6)。

3 log 以上の菌数増加を示した症例はクリーム基剤群に多く 3 例 (7%) 見られ、0.5% OPC-7251 クリーム剤群でも 1 例 (2%) みられたが、1% OPC-7251 クリーム剤群では見られなかった。逆に、菌数が減少した症例は 0.5% と 1% OPC-7251 クリーム剤群ではそれぞれ 30 例 (71%) と 31 例 (69%) に認められたのに対し、クリーム基剤群では 21 例 (49%) にとどまった。また、クリーム基剤群で 5 log 以上の減少を示した 2 例の分離菌種は *Serratia marcescens* と *Pseudomonas aeruginosa* で、いずれも好気性グラム陰性桿菌であった。

一方、治療前菌陰性であったが治療後に菌が検出された症例は、0.5% OPC-7251 クリーム剤群と 1% OPC-7251 クリーム剤群では、それぞれ 44 例中 2 例 (5%) と 46 例中 1 例 (2%) であったのに対し、クリーム基剤群のみでは 48 例中 5 例 (10%) と、OPC-7251

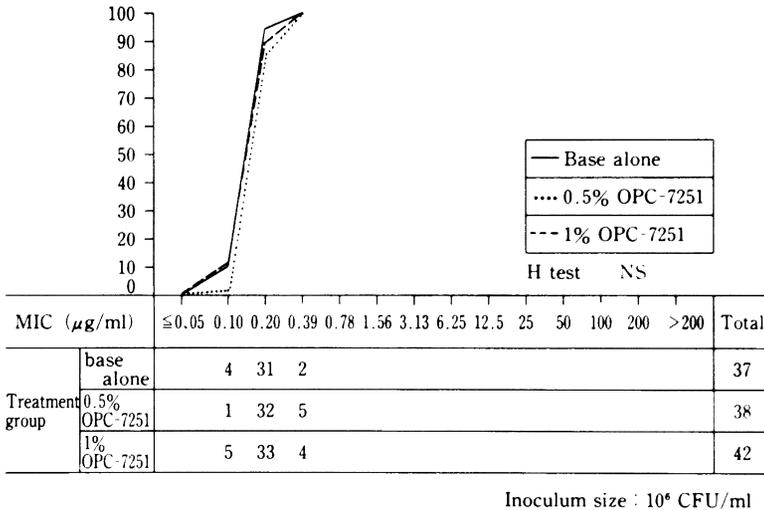


Fig. 3. Susceptibility of isolated *P. acnes* to OPC-7251

Table 6. Bacteriological response

Treatment	Decreased bacterial count (log ₁₀ CFU)							Unchanged	Increased bacterial count (log ₁₀ CFU)				Total	Statistical analysis*
	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1		0	1	2	3		
Base alone	no. 1	1	3	4	12	9	4	6	1	2	43	base < 0.5% p < 0.01		
	(%) (2)	(2)	(7)	(9)	(28)	(21)	(9)	(14)	(2)	(5)				
0.5% OPC-7251	no. 3	9	9	9	9	1	1	1	42	base < 1% p < 0.01				
	(%) (7)	(21)	(21)	(21)	(21)	(21)	(2)	(2)	(2)					
1% OPC-7251	no. 1	5	8	8	9	6	6	2	45	0.5% : 1% NS				
	(%) (2)	(11)	(18)	(18)	(20)	(13)	(13)	(4)						

*U test

治療群と比べ高率であった。

全体として、OPC-7251 治療群の方がクリーム基剤群より有意に治療後の菌数の減少が大きく、菌数の増加は小さかった ($p < 0.01$)。しかし、0.5% OPC-7251 クリーム基剤群と 1% OPC-7251 クリーム基剤群の間には有意な差は認められなかった。

P. acnes が分離された例のみをまとめて検討しても上記と同様の成績が得られた (Table 7)。

S. aureus, *S. epidermidis* などの好気性グラム陽性球菌や *Corynebacterium* like organism などの好気性無芽胞グラム陽性桿菌は他の細菌とは異なり、治療方法にかかわらず治療後 52 株全株が消失した。

7. 検体を採取した皮疹の種類が治療前後で同一の例における *P. acnes* に対する細菌学的効果 (Table 8)

例数が少ないため、各治療群間の比較は難しいが、比較的例数の多い面皰においては、やはりクリーム基剤より OPC-7251 治療群の方が菌数の減少が多かった。

8. 治療後出現菌 (Table 9)

治療前に検出されなかった細菌が治療後に検出され

た菌株数は、クリーム基剤群、0.5% OPC-7251 クリーム基剤群、1% OPC-7251 クリーム基剤群の順で少なく、また、出現頻度もそれぞれ 35%、26%、20% と、同じ順序で少なかった。菌種別では、*P. acnes* の 11 株について、Yeast が 7 株と多かった。

9. *P. acnes* 分離株の OPC-7251 および他の抗菌剤に対する感受性 (Fig. 4)

分離された *P. acnes* 302 株の OPC-7251 に対する感受性は MINO とほぼ同様で、MIC は全菌株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、耐性株はなかった。CLDM と EM は OPC-7251 より優れた抗菌力を示したが、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がそれぞれ 4 株 (1.3%) 認められた。

10. 治療前後に分離した *P. acnes* の OPC-7251 に対する感受性 (Table 10)

0.5% および 1% OPC-7251 クリーム基剤群から分離された *P. acnes* を治療の前後に別けて OPC-7251 に対する感受性の変動を見た。OPC-7251 による 4 週間の治療により *P. acnes* が耐性化するという傾向は見られなかった。

11. その他分離株の OPC-7251 に対する感受性

Table 7 Bacterial response of *P. acnes*

Treatment	Decreased bacterial count (log ₁₀ CFU)					Unchanged	Increased bacterial count (log ₁₀ CFU)				Total	Statistical analysis*
	-5	-4	-3	-2	-1		0	1	2	3		
Base alone	no. (%)		4 (11)	2 (5)	10 (27)	7 (19)	5 (14)	6 (16)	1 (3)	2 (5)	37	base < 0.5% p < 0.01
0.5% OPC-7251	no. (%)	1 (3)	2 (5)	8 (21)	7 (18)	8 (21)	9 (24)	1 (3)	2 (5)		38	base < 1% p < 0.01
1% OPC-7251	no. (%)	2 (5)	3 (7)	7 (17)	7 (17)	9 (21)	6 (14)	6 (14)	2 (5)		42	0.5% : 1% NS

*U test

Table 8. Bacteriological response of *P. acnes* in cases having the same type of acnes lesions before and after treatment

Treatment	Decreased bacterial count (log ₁₀ CFU)					Unchanged	Increased bacterial count (log ₁₀ CFU)				Total	
	-5	-4	-3	-2	-1		0	1	2	3		4
Base alone	Comedones			1	1	5	4		2		1	14
	Papules					2		1				3
	Pustules			1					2		1	4
0.5% OPC-7251	Comedones	1	2	2	1	4	4		1			15
	Papules			1	1	1						3
	Pustules				2	1			1			4
1.0% OPC-7251	Comedones			4	2	3	3	3	1			16
	Papules	1	2	1	1	2						7
	Pustules					1	1	2				4

Table 9. Strains appearing after treatment

Organism	Treatment			Total
	Base alone	0.5% OPC 7251	1% OPC 7251	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1			1
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	1	1	4
<i>Micrococcus</i> spp.		2	3	5
GPR		1		1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1		2
<i>Propionibacterium acnes</i>	5	4	2	11
<i>Propionibacterium granulosum</i>	1			1
<i>Propionibacterium</i> spp.	1	1	1	3
Yeast	4	1	2	7
Total	15	11	9	35

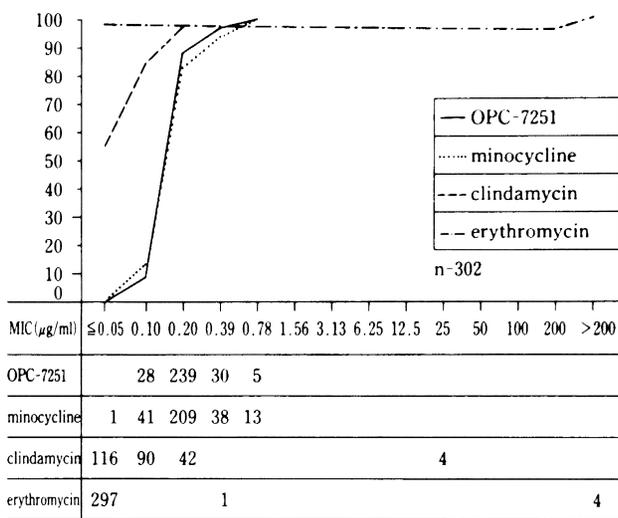


Fig. 4. Susceptibility of *P. acnes* isolated from the acne to OPC-7251 and other agents

Table 10. Susceptibility to OPC-7251 of *P. acnes* isolated before and after treatment with OPC-7251

Treatment		MIC (µg/ml)			Total	Statistical analysis*
		0.10	0.20	0.39		
0.5% OPC-7251	before	1	32	5	38	NS
	after	1	27	4	32	
1% OPC-7251	before	5	33	4	42	NS
	after	0	35	5	40	

*U test

分離された *S. aureus* (2株) およびコアグラセ陰性 *Staphylococcus* (CNS) (11株) に対する OPC-7251 の MIC は 0.05 µg/ml 以下, グラム陽性桿菌 (8株) では 0.39 µg/ml 以下, *P. granulosum* (9株) では 0.39 µg/ml 以下であり, その他 *Propionibacterium* spp. (22株) では 0.10~3.13 µg/ml に分布し, 良好な感受性を示した。

III. 考 察

痤瘡における *P. acnes* の病原性に関しては懐疑的な論文^{11,12)}も見られるが, 一般的には *P. acnes* は痤瘡の形成になんらかの役割を果たしているものと考えられる。すなわち, *P. acnes* の持つ lipase が皮脂の triglycerides を分解することにより遊離脂肪酸が作られ,

この遊離脂肪酸が痤瘡の形成と関連がある¹³⁻¹⁶⁾と言われている。*P. acnes* は菌の病原性を担う因子として、lipase の外に hyaluronidase¹⁶⁾, protease¹⁷⁾, neuraminidase¹⁸⁾などの酵素を産生する。また、*P. acnes* は補体の活性化作用を有し、これが白血球の遊走を促す¹⁹⁾と報告されている。これらの因子やまだ未知の因子が直接および間接に作用し、痤瘡の形成を促しているものと思われる。

痤瘡の治療法には抗菌剤の使用、ホルモン剤の使用²⁰⁾、石けんなどによる洗顔、面皰圧出などの理学療法、過酸化ベンゾイルの外用²¹⁾などがあるが、痤瘡における *P. acnes* の役割を重要視する立場から、抗菌剤による治療が一般的に行われる。

抗菌剤は tetracycline 系抗生剤、EM、CLDM などを用いられている。抗菌剤の投与は経口もしくは外用で行われているが、痤瘡の治療は長期にわたることが多いため、副作用を軽減する目的から、外用療法が望ましいと考えられる。

OPC-7251 は *P. acnes* や *Staphylococcus* spp. など強い抗菌力を持つことから、TC、CLDM、EM などと同様に尋常性痤瘡に対し優れた治療効果を示すことが期待される。今回行われた臨床検討において、1% OPC-7251 クリーム剤群がクリーム基剤群より有意に優れた臨床効果を示した⁸⁾。

著者らはこの際の細菌学的効果を検討した。抗菌剤による治療前後の痤瘡中の *P. acnes* の定量培養は *P. acnes* の分離には嫌気培養が必要であることや正確な菌種の同定には熟練を要することなどから、ほとんどの報告で行われていない。定量培養法としては皮膚の単位面積^{21,22)}や検体の単位重量当り^{23,24)}の菌数を求める方法が従来用いられているが、その方法は非常に煩雑である。著者らは多数の検体の菌数計算が比較的簡便に行えるよう半定量培養法を考案し、これを用いた。また、皮膚からの検体の採取方法には種々の方法が考案されているが、界面活性剤を用いて皮膚の表層を擦過する方法が比較的多く用いられている^{21,22,25)}。しかし、今回の検討では、できる限り痤瘡病巣部中の細菌の分離が行える方法として面皰圧出器を用いて痤瘡内容物を圧出する方法を採用し^{23,24)}、検体を採取した。

その結果、*P. acnes* は治療前 90.0% の症例から、*Propionibacterium* 属全体では 96.9% の症例から分離され、きわめて高い検出率であった。

細菌学的効果の検討では、1% および 0.5% OPC-7251 クリーム剤群はクリーム基剤群より有意な総菌数および *P. acnes* の菌数減少効果を示した。また、薬剤投与後の出現菌は 1% OPC-7251 クリーム剤群で

やや少ない傾向が見られた。

抗菌剤による長期治療後には耐性菌の出現が懸念され、実際に、EM や CLDM に対する耐性株の出現が報告されている²⁶⁾。今回検討した限りにおいては、OPC-7251 の長期使用により本剤に対する耐性菌の出現は見られなかった。

IV. ま と め

1% および 0.5% の OPC-7251 クリーム剤の外用はクリーム基剤のみの外用と比較し、尋常性痤瘡内の *P. acnes* およびその他の細菌の菌数を有意に減少もしくは消失させることが明らかとなった。

文 献

- 1) 河端繁勝, 大黒絹枝, 向井典江, 大森和則, 宮本寿, 玉岡 寿: 新規ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 OPC-7251 に関する細菌学的評価 - 第 1 報 *in vitro* における抗菌作用 -。Chemotherapy 37: 1160~1178, 1989
- 2) 河端繁勝, 植田 浩, 分部浩和, 大森和則, 玉岡寿: 新規ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 OPC-7251 に関する細菌学的評価 - 第 2 報 クリーム剤を用いての実験的マウス感染症モデルに対する治療効果について -。Chemotherapy 37: 1179~1183, 1989
- 3) Kirschbaum J O, Kligman A M: The pathogenic role of *Corynebacterium acnes* in acne vulgaris. Arch. Dermatol. 88: 832~833, 1963
- 4) Cunliffe W J, Clayden A D, Gould D, Simpson N B: Acne vulgaris - its aetiology and treatment. A review. Clin. Exper. Dermatol. 6: 461~469, 1981
- 5) Resh W, Stoughton R B: Topical applied antibiotics in acne vulgaris; Clinical response and suppression of *Corynebacterium acnes* in open comedones. Arch. Dermatol. 112: 182~184, 1976
- 6) Shalita A R, Smith E B, Bauer E: Topical erythromycin vs clindamycin therapy for acne. Arch. Dermatol. 120: 351~355, 1984
- 7) Parker F: A comparison of clindamycin 1% solution versus clindamycin 1% gel in the treatment of acne vulgaris. Int. J. Dermatol. 26: 121~122, 1987
- 8) OPC-7251 アクネ研究会: 外用抗菌剤, OPC-7251 クリームに至適濃度の検討 - 尋常性痤瘡を対象とする二重盲検法による比較試験 -。西日皮膚投稿中
- 9) 上野一恵, 光岡知足, 渡辺邦友: 細菌学技術叢書 3, 嫌気性菌の分離と同定。菜根出版, 東京, 1982
- 10) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 (小酒井望, 他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 11) Lavker R M, Leyden J J, McGinley K J: The relationship between bacteria and the abnormal follicular keratinization in acne vulgaris. J. Invest. Dermatol. 77: 325~330, 1981

- 12) Leeming J P, Holland K T, Cunliffe W J: The pathological and ecological significance of microorganisms colonising acne vulgaris comedones. *J. Med. Microbiol.* 20: 11~16, 1985
- 13) Kligman A M, Wheatley V R, Mills O H: Comedogenicity of human sebum. *Arch. Dermatol.* 102: 267~275, 1970
- 14) Shalita A R: Genesis of free fatty acids. *J. Invest. Dermatol.* 62: 332~335, 1974
- 15) Marples R R, Kligman A M, Lantis L R, Downing D T: The role of the aerobic microflora in the genesis of fatty acids in human surface lipids. *J. Invest. Dermatol.* 55: 173~178, 1970
- 16) Marples R R, McGinley K J: *Corynebacterium acnes* and other anaerobic diphtheroids from human skin. *J. Med. Microbiol.* 7: 349~357, 1974
- 17) Ingram E, Holland K T, Gowland G, Cunliffe W J: Studies on the extracellular proteolytic activity produced by *Propionibacterium acnes*. *J. Appl. Bacteriol.* 54: 263~271, 1983
- 18) Nicolai H V, Hoffler U, Zilliken F: Isolation, purification, and properties of neuraminidase from *Propionibacterium acnes*. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A* 247: 84~94, 1980
- 19) Webster G F, Leyden J J, Nilsson U R: Complement activation in acne vulgaris: consumption of complement by comedones. *Infect. Immun.* 26: 183~186, 1976
- 20) Misch K J, Dolman W F G, Neild V, Rhodes E L: Response of male acne to antiandrogen therapy with cyproterone acetate. *Dermatologica* 173: 139~142, 1986
- 21) Mills O H, Kligman A M, Pochi P, Comite H: Comparing 2.5 %, 5 %, and 10 % benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Inter. J. Dermatol.* 25: 664~667, 1986
- 22) Leyden J J, McGinley K J, Foglia A N: Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J. Invest. Dermatol.* 86: 390~393, 1986
- 23) Izumi A K, Marples R, Kligman A M: Bacteriology of acne comedones. *Arch Dermatol.* 102: 397~399, 1970
- 24) 吉川章彦, 朝田康夫: クリンダマイシン内服による面皰内 *Propionibacterium acnes* の菌数変動。 *西日皮膚* 41: 949~952, 1979
- 25) Williamson P, Kligman A M: A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J. Invest. Dermatol.* 45: 498~503, 1965
- 26) Brown J M, Poston S M: Resistance of propionibacteria to antibiotics used in the treatment of acne. *J. Med. Microbiol.* 16: 271~280, 1983

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF OPC 7251 CREAM IN ACNE

Kazue Ueno¹⁾, Naoki Kato¹⁾, Kunitomo Watanabe¹⁾, Shunji Mori²⁾,
Yukiko Shikano²⁾, Yuko Goto²⁾, Ritsuko Hyakawa³⁾, Kayoko Matsunaga³⁾,
Hirokazu Yasuno⁴⁾, Kazuo Koishi⁴⁾, Yasuo Asada⁵⁾, Tamiyo Akaeda⁵⁾,
Toshiaki Higashida⁶⁾, Hiroshi Izumi⁶⁾, Setsuko Nishijima⁷⁾, Katsuyuki Takeda⁸⁾,
Tsuneyuki Ikeuchi⁸⁾ and Nobuya Ogawa⁹⁾

¹⁾: Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

²⁾: Department of Dermatology, School of Medicine, Gifu University

³⁾: Department of Dermatology, Branch Hospital, Nagoya University School of Medicine

⁴⁾: Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

⁵⁾: Department of Dermatology, Kansai Medical University

⁶⁾: Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

⁷⁾: Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

⁸⁾: Department of Dermatology, School of Medicine, University of Tokushima

⁹⁾: Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

We evaluated the antibacterial effect of OPC-7251, a new fluoroquinolone derivative, in acne patients. Three groups of patients received topical application of 1% OPC-7251 cream, 0.5% OPC-7251 cream or the cream base to their face in a double-blind half-sided comparative manner. One side of the face of each patient was regarded as one case. Each preparation was simply applied to the face twice daily, morning and evening. Clinical bacterial samples were isolated by expressing acne lesions with a comedo extractor and cultured on modified GAM agar plates. The number of microorganisms in each sample was then semi-quantitatively determined by counting the number of colonies developing. Data were obtained for bacteriological analysis from 130 cases treated with OPC-7251 cream or the base: 45 cases with 1% OPC-7251 cream, 42 cases with 0.5% OPC-7251 cream and 43 cases with the base. Of the identified microorganisms, the most frequent was *Propionibacterium acnes* in 117 cases (90.0%), followed by *Staphylococcus epidermidis* in 34 cases (26.2%). *Propionibacterium* spp. including *P. acnes*, were identified in the samples isolated from 126 cases (96.9%). A comparison of pre- and post-treatment counts of all isolated microorganisms and *P. acnes* in each group indicated a significant decrease in the 1% and 0.5% OPC-7251 cream group compared with the decrease in the base group. However, no significant difference was observed between the 1% and 0.5% OPC-7251 cream groups. Examination of the susceptibility of *P. acnes* isolated before and after treatment revealed that the bacterium did not develop resistance to OPC-7251.