

## 原 著 硫酸フラジオマイシンの感作率に関する検討

昭和大学藤が丘病院皮膚科

濱田 裕子 笠 ゆりな 平野 由似  
宇野 裕和 大歳 晋平 中田土起丈\*

昭和大学医学部皮膚科学講座

末木 博彦

抄録：フラジオマイシン，ゲンタマイシン等のアミノグリコシド系抗菌剤を含有する外用薬は熱傷を含む創傷や感染性皮膚疾患の治療，術後創傷処置などに汎用されている．このうち硫酸フラジオマイシンは感作能を有しているため，アレルギー性接触皮膚炎の代表的な原因物質を網羅しているジャパニーズスタンダードアレルゲンにも含まれている．この硫酸フラジオマイシンの感作率および感作原を検討する目的で10年間のパッチテスト結果を検討した．対象は2009年5月より2018年5月までに昭和大学病院附属東病院，横浜市北部病院，藤が丘病院の皮膚科外来を受診し，硫酸フラジオマイシンのパッチテストを施行された242名（男49名，女193名，16～92歳，平均年齢52.4，SD±18.7歳）である．パッチテストは試薬を背部の健康皮膚に貼布し，2日後に除去した．判定は貼布2，3，7日後にICDRG（International Contact Dermatitis Research Group）基準に基づいて行い，7日後に+～+++と判定された者を陽性とした．陽性反応が認められたのは14名（陽性率5.8%）で，男性に比して女性で高値であった（4.1% versus 6.2%）．陽性者の平均年齢は61.8歳で，年代別では60～69歳の陽性率が最も高く（9.8%），以下，50～59歳（8.6%），40～49歳（7.0%），70～79歳（6.5%）の順で，40歳未満には陽性反応は認められなかった．陽性者14例中10例（71.4%）が接触皮膚炎の患者で，全例で顔面に皮疹が認められた．そのうち眼囲に皮疹が認められた8例は，いずれもステロイドと硫酸フラジオマイシンを含有する眼軟膏による治療歴を有していた．硫酸フラジオマイシンの感作者が高齢者に多いのは医療行為，特に眼軟膏によって感作が成立した可能性が高い．本邦の陽性率は米国（11.4%）よりは低いものの，ヨーロッパ諸国（2.6%）と比較すると高値で，フラジオマイシンを含有する外用薬を減少させたカナダでは感作率も著明に低下している．また，硫酸フラジオマイシン感作者では，硫酸ゲンタマイシンなど他のアミノグリコシド系抗菌剤にも交叉感作を生じることが知られている．フラジオマイシン系抗菌剤は抗菌作用が期待されて創傷等に多用されているが，第一選択薬になる必然性は認められない．長期間の使用による耐性菌の発生に加え，外用による感作の成立にも注意が必要であり，その使用法について再考を要すると考える．

キーワード：硫酸フラジオマイシン，アレルギー性接触皮膚炎，パッチテスト，アミノグリコシド系抗菌外用薬，眼軟膏

### 緒 言

現在，医療用抗菌外用薬としてアミノグリコシド系，テトラサイクリン系，リンコマイシン系，クロラムフェニコール系，ニューキノロン系などの薬剤が用いられているが，このうちリンコマイシン系やニューキノロン系抗菌外用薬は瘡瘍のみを対象とし

ている．それに対して，硫酸フラジオマイシン，硫酸ゲンタマイシンなどのアミノグリコシド系抗菌外用薬は熱傷を含む創傷や感染性皮膚疾患の治療，術後創傷処置などに汎用されている．このうち，硫酸フラジオマイシンは感作能を有することが知られており，日本の標準アレルゲンであるジャパニーズスタンダードアレルゲン（2014年までは25種類，

\*責任著者

2015年以降は24種類)にも含まれている<sup>1,2)</sup>。このフラジオマイシンの感作率ならびに感作の原因を検討する目的で、10年間のパッチテスト結果を検討した。

## 研究方法

### 1. 対象

2009年5月より2018年5月までに昭和大学病院附属東病院、横浜市北部病院、藤が丘病院で硫酸フラジオマイシンのパッチテストを施行された242名(男性49名、女性193名、16~92歳、平均年齢52.4, SD±18.7歳, Table 1)を対象とした。疾患別では接触皮膚炎が最も多く(95名, 39.3%), 金属アレルギー等の検査目的(59名, 24.4%), その他の湿疹・皮膚炎群(38名, 15.7%), 掌蹠膿疱症(14名, 5.8%)の順であった(Table 2)。

### 2. パッチテスト

2009年5月~2015年7月はNeomycin sulfate 20%, pet. (Brial社)をFinn Chambers<sup>®</sup> on Scanporを用いて、2015年8月以降はパッチテスト試薬とユニットが一体化されたパッチテストパネル<sup>®</sup> (S) (佐

藤製薬, No. 3がフラジオマイシン硫酸塩0.49mg)を用いた<sup>3,4)</sup>。いずれも背部の健常皮膚に貼布し、2日後に除去した。判定は貼布2, 3, 7日後にICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) 基準<sup>5,6)</sup>に基づいて施行し、7日後に+~++++が認められたものを陽性とした。陽性を呈した対象者に対しては、年齢、性別、罹患疾患について検討を加えた。

## 結果

硫酸フラジオマイシンに対して14名(男性2名、女性12名)に陽性反応が認められた(Table 3)。全体の陽性率は5.8%で、男性に比して女性の方が高値であった(4.1% versus 6.2%, Table 3)。陽性者14名の年齢は44~79歳で平均61.8 (SD±18.7)歳、陰性であった228名の平均年齢は51.8 (SD±18.9)歳であった。年代別の陽性率では60~69歳が最も高く(4/41, 9.8%), 以下、50~59歳(3/35, 8.6%), 40~49歳(3/43, 7.0%), 70~79歳(4/47, 6.5%)の順であった(Table 4)。陽性者14例中10例(71.4%)が接触皮膚炎の患者で、全例で顔面に、

Table 1 Characteristics

Sex	no.	average age (years)
Men	49	52.9 (S.D.±18.3)
Women	193	52.3 (S.D.±18.8)
Total	242	52.4 (S.D.±18.7)

Table 2 Incidence of dermatologic disease in tested patients

disease	no.
eczema	133
contact dermatitis	95
dysidrotic eczema	10
atopic dermatitis	6
other eczema	22
metal allergy suspected	59
palmoplantar pustulosis	14
lichen planus	10
cheilitis	8
others	18

Table 3 Positive rates to fradiomycin sulfate by sex

Sex	no.	no. of positively reacted	positive rate(%)
Men	49	2	4.1
Women	193	12	6.2
Total	242	14	5.8

Table 4 Positive rates to fradiomycin sulfate by age

Age	no.	no. of positively reacted	positive rate(%)
~ 19	8	0	0
20 ~ 29	33	0	0
30 ~ 39	26	0	0
40 ~ 49	43	3	7.0
50 ~ 59	35	3	8.6
60 ~ 69	41	4	9.8
70 ~ 79	47	4	6.5
80 ~	9	0	0
Total	242	14	5.8

Table 5 Affected sites of positively reacted patients

No.	Age	Sex	Disease	affected sites
1	44	F	metal allergy suspected	(-)
2	45	M	ulcus cruris	feet
3	48	F	contact dermatitis	face including periorbital region
4	53	F	metal allergy suspected	(-)
5	58	F	seborrheic dermatitis + cheilitis	face
6	59	F	contact dermatitis	face including periorbital region
7	62	F	contact dermatitis	face including periorbital region
8	62	F	contact dermatitis	face
9	63	F	contact dermatitis	face including periorbital region
10	67	F	contact dermatitis	face including periorbital region
11	74	F	contact dermatitis	face including periorbital region
12	74	F	contact dermatitis	face including periorbital region
13	77	F	contact dermatitis syndrome	face, neck, extremities
14	79	M	contact dermatitis	face including periorbital region

うち8例には眼囲に皮疹が認められた (Table 5). 40歳未満の対象者67名には陽性反応は認められなかった.

### 考 察

日本皮膚免疫アレルギー学会ではジャパニーズスタンダードアレルゲンのパッチテスト陽性率を集計している<sup>1,7,8)</sup>. 2014年度の硫酸フラジオマイシンの陽性率は7.6%で、これは硫酸ニッケル (16.7%), ウルシオール (12.5%), 塩化コバルト (8.4%), パラフェニレンジアミン (7.7%) に次いで5番目に高い値であった<sup>8)</sup>. この4者は装身具, 植物, 染毛剤などとの接触を通して感作すると考えられる. それに対して, 日常生活で接触する機会のない硫酸フラジオマイシンに対する感作は, 医療行為によってのみ成立すると考えられる. われわれの検討で硫酸フラジオマイシンに陽性を呈した14名は高齢者が多かったこともあり, 過去の薬剤歴は不明瞭であった. しかし, 明らかなアミノグリコシド系抗菌薬内服の既往がある陽性者はおらず, 感作は経皮的に成立した可能性が高い. 伊佐見らは眼瞼皮膚炎30例に対してパッチテストを行い, そのうち16例 (53.3%) がフラジオマイシンに陽性であったと報告している<sup>9)</sup>. この理由として硫酸フラジオマイシンを含有する軟膏, 中でもネオメドロール<sup>®</sup>EE軟膏の外用が考えられる<sup>10,11)</sup>. 本剤は硫酸フラジオマ

イシンとステロイドの合剤で, 外眼部・前眼部の細菌感染を伴う炎症性疾患, 外耳の湿疹・皮膚炎, 耳鼻咽喉科領域における術後処置に適応を有している<sup>12)</sup>. 眼囲の皮疹や痒痒感を訴える患者に汎用されており, 年間約300万本が処方されている<sup>13)</sup>. この外用薬は1回の必要量は少ないものの, 長期間にわたって漫然と使用されてしまう傾向がある. 他方, 使用歴の明らかな例 (No. 11, Table 5) における使用開始から症状発現までの期間は2週間以内<sup>13)</sup>, 連用した場合は外用開始から比較的短時間で感作が成立しうることになる. 加えて, 皮膚が最も薄い部位である眼囲は物質が極めて吸収されやすいため<sup>14)</sup>, 外用薬による感作が成立しやすいと考えられる.

de Grootらはヨーロッパ諸国と米国の多施設における標準アレルゲンのパッチテスト結果を検討している<sup>15)</sup>. その結果, 硫酸フラジオマイシンのみ両者の陽性率に有意差 (ヨーロッパ諸国: 2.6% versus 米国: 11.4%) が認められたとしている<sup>15)</sup> (Table 6). 一方, 西カナダでは硫酸フラジオマイシンの陽性率が7.4% (2001年~2008年) から1.8% (2009~2013年) に低下している<sup>16)</sup>. この理由としてElliottらは含有する処方薬, 市販薬が著明に減少し, ヨーロッパ諸国と類似した状況になったためと推察している<sup>16)</sup> (Table 6). 翻って日本では2000年に5.0%であった陽性率が2014年には7.6%に上昇しており<sup>10)</sup> (Table 6), 含有する外用薬の使用状況が類似して

Table 6 Comparison of fradiomycin sulfate sensitization rate among Europe, Western Canada the USA, and Japan

Region	Positive rate (year)	
Europe	2.6% (1996-2006)	
Western Canada	7.4% (2001-2008)	1.8% (2009-2013)
USA	11.4% (1996-2006)	
Japan	5.0% (2000)	7.6% (2014)

いる米国に近づいている可能性が高い。

アミノグリコシド系抗菌薬は基本構造骨格が類似しているため、交叉感作を生じやすいとされている。具体的には Table 7 に示すように、硫酸フラジオマイシンに感作されると他のアミノグリコシド系抗菌剤に対しても接触皮膚炎を生じてしまう例が少なくない<sup>17)</sup>。Erfurt-Berge らは 20 年間の主として下腿潰瘍の患者を対象にしたパッチテスト結果を検討し、硫酸フラジオマイシン感作者の 29% が硫酸ゲンタマイシンに、逆に硫酸ゲンタマイシン感作者の 48% が硫酸フラジオマイシンに対して交叉感作を生じていたとしている<sup>18)</sup>。したがって、今回の検討で陽性を呈した患者に対しては単に硫酸フラジオマイシンの中止を指示するだけでは不十分であり、以降の外用薬選択に細心の注意を払う必要がある。前述のようにフラジオマイシン系抗菌剤は創傷等に抗菌作用が期待されて多用されているが、熱傷治療における検討ではゲンタマイシンはスルファジアジン銀と比較して *E. coli*, *Enterococcus* に同等ないしは僅かに強い抗菌性を示したものの、*Klebsiella*, *Serratia*, その他のグラム陰性菌, *Candida* 等に対する抗菌性は劣っており<sup>19)</sup>、第一選択薬になる必然性は認められない。日本皮膚科学会の熱傷診療ガイドラインでも抗菌外用薬は長期に使用すると耐性菌の発生を招く恐れがあるため、短期間に限って創面保護、湿潤環境維持の目的で使用すべきとしている<sup>20)</sup>。われわれの検討における外用による感作成立の危険性を含めて、アミノグリコシド系抗菌外用薬は使用法について再考する必要があると考える。

Table 7 Frequency of cross-sensitization among fradiomycin sensitized ones

Medicaments	Frequency of cross-sensitization among fradiomycin-sensitized ones
paromomycin sulfate	66 ~ 97%
gentamicin sulfate	40 ~ 66%
kanamycin sulfate	43 ~ 60%
tobramycin sulfate	25 ~ 65%

### 利益相反

開示すべき利益相反 (COI) 関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体はない。

### 文 献

- 1) 鈴木加余子, 松永佳世子, 矢上晶子, ほか. ジャパニーズスタンダードアレルギー (1994) の 2005 年度~2007 年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) の 2009 年度陽性率. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2012;6:67-84.
- 2) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子, ほか. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119:1757-1793.
- 3) 中田土起丈, 飯島正文, Maibach H. 金属アレルギーのパッチテストが有用である患者を対象としたパッチテストテープ (硫酸ニッケル, 塩化コバルト) の比較臨床試験 Finn Chamber を用いたパッチテスト試薬貼布を対照としたランダム化単盲検自己対照比較臨床試験. *臨医薬*. 2009;25:937-950.
- 4) 中田土起丈. パッチテストを行う前に パッチテストユニットやアレルギーの基礎知識 (種類, 入手方法など). *Derma*. 2013;200:9-15.
- 5) Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, et al. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1970;50:287-292.
- 6) Lachapelle J, Maibach H. Patch testing methodology. In *Lachapelle J, Maibach H, eds. Patch testing and prick testing*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2012. pp35-77.
- 7) 鈴木加余子, 松永佳世子, 矢上晶子, ほか. ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) の陽性率 2010~2012 年の推移. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2015;9:101-109.
- 8) 鈴木加余子, 松永佳世子, 矢上晶子, ほか. ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) 2013 年度・2014 年度陽性率. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2017;11:234-247.
- 9) 伊佐見真実子, 矢上晶子, 亀山梨奈, ほか. 3 年間の当科での眼瞼の接触皮膚炎を疑いパッチ

- テストを行った症例のまとめ. *皮膚診療*. 2011;33:753-757.
- 10) 長村蔵人, 北見由季, 末木博彦, ほか. 昭和大学皮膚科において1990~2010年に施行された外用薬のパッチテスト結果の解析. *昭和学会誌*. 2013;73:245-246.
  - 11) 殿岡永里加, 中田土起丈. 右眼囲のびらん, 鱗屑を伴う暗紅色紅斑. *J Visual Dermatol*. 2013;13:21-22.
  - 12) Pfizer Japan. 医薬品インタビューフォーム. ネオメドロール(R)EE軟膏. 2016年8月改訂. 第3版. (2019年1月6日アクセス) <http://pfizerpro.jp/documents/if/nem/nem01if.pdf>
  - 13) 岩橋ゆりこ, 濱田裕子, 笠ゆりな, ほか. ネオメドロールEE軟膏による接触皮膚炎 有効成分, 添加物ともにパッチテスト陽性例. *皮膚診療*. 2017;39:727-730.
  - 14) 中田土起丈. 接触皮膚炎. *眼科*. 2004;46:649-657.
  - 15) de Groot AC, Maibach MI. Frequency of sensitization to common allergens: comparison between Europe and the USA. *Contact Dermatitis*. 2010;62:325-329.
  - 16) Elliott JE, Abbas M, Hull P, *et al*. Decreasing rates of neomycin sensitization in Western Canada. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:446-452.
  - 17) 齋藤健太, 松永佳世子. フラジオマイシン硫酸塩. *J Visual Dermatol*. 2016;15:244-245.
  - 18) Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis - new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 2017;77:151-158.
  - 19) 大山勝郎, 荒尾竜喜, 小野一郎, ほか. 熱傷創に対する Silversulfadiazinecream(T-107)と Gentamicin軟膏の比較検討. *熱傷*. 1980;6:87-96.
  - 20) 尹 浩信, 立花隆夫, 井上雄二, ほか. 日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン 6: 熱傷診療ガイドライン. *日皮会誌*. 2017;127:2261-2292.

## RESEARCH ON SENSITIZATION TO FRADIOMYCIN SULFATE

Yuko HAMADA, Yurina KASA, Yuni HIRANO,  
Hirokazu UNO, Shinpei OHTOSHI and Tokio NAKADA  
Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital  
Hirohiko SUEKI  
Department of Dermatology, Showa University School of Medicine

**Abstract** — Aminoglycoside antibiotic substances are widely used to treat injuries including burns and bacterial infections. Among these substances, fradiomycin is regarded as an important cause of allergic contact dermatitis. To evaluate sensitization to this medicament, we performed diagnostic patch testing of 242 patients (49 men, 193 women; ranging in age from 16 to 92 years; mean  $52.4 \pm 18.7$  years) at the Dermatology Department of Showa University East, Northern Yokohama, and Fujigaoka Hospitals from May 2009 to May 2018. Fradiomycin sulfate was applied on the back for 2 days, and the results were read using the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) scoring system 2, 3, and 7 days after application. Reactions ranging between + to +++ at day 7 were regarded as positive. Fourteen patients (2 men and 12 women; ranging in age from 44 to 79 years; mean 61.8, S.D  $\pm 11.6$  years) positively reacted to fradiomycin sulfate, and the positive rate was 5.8%. Among the 14, ten were patients with contact dermatitis: all of them had cutaneous lesions on their face, and 8 had on periorbital region. As fradiomycin sulfate is a medicament, it is clear that these patients were sensitized through iatrogenic procedure. Ophthalmic ointments have an important role for sensitization to fradiomycin. Sensitization rates for fradiomycin have decreased in Western Canada due to a reduction of fradiomycin-containing products. Therefore, when using topical antibiotics, we must be careful to not only prevent the emergence of drug-resistant bacteria but to prevent sensitization by unnecessary application.

**Key words:** fradiomycin sulfate, allergic contact dermatitis, patch testing, aminoglycoside antibiotics, ophthalmic ointment

〔受付：1月21日，受理：2月15日，2019〕