

## E-239 (4-Hydroxy-2-oxobenzoxanthiol)

## による膿疱状痤瘡の治療成績

東京女子医科大学皮膚泌尿器科教室 (主任 中村敏郎教授)

助教授 青木良枝  
アオキ キヨシノ エ若木しづ・鈴木レイ  
ワカキ シズ スズキ レイ

(受付 昭和37年9月10日)

## はじめに

尋常性痤瘡の原因は、内分泌腺の障害殊に Androgen: Estrogen の比の増加による皮脂腺分泌の亢進が唱えられ、特に婦人においては近年婦人科症候群の原因を hormone-metabolite-allergy 説に求め、この脱感作をプロゲステロンの代謝産物である Pregnandiol による療法が行なわれ、痤瘡も婦人科症候群の一つとして種々検討されている。その他素質、胃腸疾患、食餌の不注意および不潔等は大きな誘因となる。またブドウ球菌の二次感染は膿疱状痤瘡を惹起して病状の悪化と治癒後にみにくい癬痕を残す原因となる。これらの原因に対して全身的に局所的に種々の療法が行なわれるのであるが、主眼はみにくい皮膚症状を示し、癬痕をのこす膿疱型の発疹を早期に消失せしめ、新発疹の発現を防ぐことにあるが、痤瘡の治療は決して容易なものではない。

私共は今回エーザイより E-239 の提供をうけて試用し、痤瘡局所治療薬として試むべき効果を得たので報告する。

## 臨床成績

使用薬剤は

E-239 (4-Hydroxy-2-oxobenzoxanthiol)

0.3%

Hydrocortisone

0.25%

Hexachlorophene

0.5%

の処方で、基剤をソルベースとしてつくられたものである。

使用方法は、化粧を一切禁じて、朝夕2回石鹸洗顔を行ない、その後本剤を指先でかるくすりこませた。また今まで行なわれていた局所療法、全身療法も原則として共に中止し、一定の観察期間後に必要に応じて行なつた。

3週以上観察した45例についてその治療効果を見ると表1のごとくである。効果の程度を1, 2, 3週目の症状により記載し、軽度の軽快を(+) (やや有効)、初診時より明らかに発疹の半減したものを(++) (有効)、殆ど新発疹を認めぬ程度になつたものを(+++) (著効)とし、永久治癒と認められたものを(####)とした。すなわち表2のごとく第1週では無効2例、やや有効36例で最も多く、有効7例、著効0。第2週では無効0、やや有効9例、有効31例で最も多く、著効5例。第3週は無効0、やや有効2例、有効19例、著効24例となつている。すなわち治療日数を重ねるにしたがつて有効度が高くなつている。この推移を図1に頻度曲線に示したが、この状態が明らかにわかる。

45例中無効例はなく、また副作用も認められ

Yoshie AOKI, Shizu WAKAKI and Rei SUZUKI (Department of Dermatology & Urology, Tokyo Women's Medical College): The effects of E-239 (4-Hydroxy-2-oxobenzoxanthiol) for acne pustulosa.

表 1

	姓名 年令	既往処置	症 状	効 果			合併療法	副作用
				1 週目	2 週目	3 週目		
1	紀 20♀	クンメル氏液 VB剤注射	1)額部, 頬部, 頤部 2)発赤	卅	+	卅	—	—
2	飯 島 21♀	塗布薬 (薬品名不明)	1)顔面全体に散在 2)皮膚炎 (発赤, 癢痒)	卅	+	卅	—	—
3	遠 藤 22♀	女性ホルモン	1)面疱, 膿疱 2)皮膚炎 (発赤, 癢痒)	卅	+	卅	—	—
4	塩 見 16♀	クンメル氏液 エナルモン注	1)額, 頬に面皰膿疱 2)発赤度	卅	+	卅	—	—
5	山 本 19♀	ビアン クンメル氏液	1)同 上 2)	卅	+	卅	—	—
6	杉 岡 27♀	クンメル氏液 エストロパン注	1)同 上 2)皮膚炎 (発赤, 癢痒, 落屑)	卅	+	卅	エストロ パン注	—
7	河 村 30♀	トキシイド注 (ブドウ球菌)	1)顔面全体に膿疱, 面皰 2)皮膚炎	卅	+	卅	トキシイ ド注	—
8	染 谷 16♀	ジオール クンメル氏液	1)膿疱 2)発赤	卅	—	+	—	—
9	柴 田 16♀	ジオール ビアン	1)同 上 2)	卅	+	卅	ジオール	—
10	平 田 23♀	—	1)同上	卅	+	+	トキシイ ド	—
11	岡 崎 22♀	—	1)同上	卅	+	+	—	—
12	田 中 20♀	ビアン エスカメル	1)同上	卅	+	卅	—	—
13	井 上 24♀	ジオール クンメル氏液	1)同上	卅	+	+	ジオール	—
14	宮 本 17♀	—	1)膿疱 丘疹	卅	+	+	—	—
15	小 島 23♀	レダキン	1)同上	卅	+	卅	—	—
16	小 林 22♀	—	1)同上	卅	卅	卅	—	—
17	宮 川 20♀	ビアン ジオール	1)同上	卅	+	卅	—	—
18	秋 田 20♀	ジオール	1)膿疱, 面皰 2)発赤	卅	卅	卅	—	—
19	小 原 21♀	ジオール B複合注 赤外線	1)膿疱 2)発赤	卅	+	+	赤外線	—
20	青 木 22♀	クンメル氏液 赤外線	1)同上	卅	+	+	赤外線	—
21	渡 辺 22♀	クンメル氏液 赤外線 B剤複合注	1)同上	卅	+	卅	赤外線	—
22	村 上 24♀	ジオール, シーズ ン錠, 赤外線 クンメル氏液	1)膿疱 2)発赤	卅	+	卅	ジオール 赤外線	—
23	月 井 18♀	—	1)膿疱 面皰	卅	卅	卅	赤外線	—
24	村井田 22♀	クンメル氏液 B複合注 赤外線	1)膿疱 面皰	卅	+	卅	赤外線	—

25	下田 21♀	クンメル氏液 赤外線	1)膿疱 面皰	卅	+	+	+	赤外線	-
26	初次 16♀	-	1)発赤 2)膿疱	卅	+	+	+	-	-
27	井沢 25♀	オロナイン アリナミン服用	1)同上 2)	卅	+	+	+	トキソイド注, 緩下剤 29月後治	-
28	篠田 15♀	セントール塗布	1)同上 2)	卅	+	+	+	-	-
29	沢田 19♀	V.C. 内服	1)小丘疹, 膿疱 2)発赤	卅	+	+	+	-	-
30	川崎 16♀	-	1)同上 2)	卅	+	+	+	-	-
31	大家 24♀	-	1)膿疱 2)面皰	卅	+	+	卅 (2ヵ月後卅)	-	-
32	矢萩 22♀	クンメル氏液	1)同上 2)	卅	+	卅	卅	-	-
33	塚田 19♀	-	同上	卅	+	+	+	-	-
34	寺石 17♀	-	同上	卅	+	+	+	-	-
35	柴田 16♀	-	同上	卅	+	+	卅	-	-
36	金川 24♀	-	1)膿疱 2)発赤	卅	+	卅	卅	-	-
37	望月 24♀	シナール	膿疱	卅	+	+	+	シノミン	-
38	根本 18♀	マッサージ オロナイン クンメル氏液	膿疱	卅	+	+	卅	-	-
39	伊沢 24♀	マッサージ 赤外線	1)膿疱 2)皮膚炎高度 (発赤, 癢痒, 浮腫)	卅	+	+	卅	-	-
40	近藤 20♀	塗布薬?	1)膿疱, 面皰 2)発赤	卅	+	+	+	赤外線	-
41	松原 23♀	赤外線 マッサージ	膿疱	卅	+	+	+	シノミン	-
42	中村 25♀	赤外線 クンメル氏液	1)膿疱 2)発赤	卅	+	+	+	-	-
43	青木 17♂	-	1)膿疱 2)面皰	卅	+	+	+	-	-
44	小原 21♀	ジオール 赤外線	同上		+	+	卅	ジオール	-
45	福沢 20♀	赤外線 クンメル氏液	同上		-	+	+	-	-

表 2

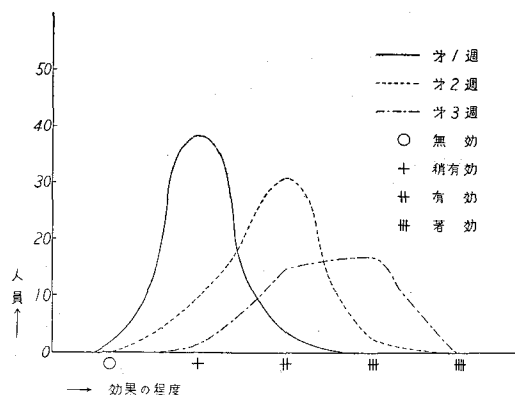
	第1週	第2週	第3週
無効	2 (4.4%)	0	0
やや有効	36 (80%)	9 (20%)	2 (4.4%)
有効	7 (15.5%)	31 (68.8%)	19 (42.2%)
著効	0	5 (11.1%)	24 (53.3%)

ず薬剤使用を中止した症例はなかつた。

### 総括および考按

尋常性痤瘡の形成される過程は、皮脂の分泌亢進すなわち脂漏に加えて毛孔付近の表皮細胞が角化し、更にここに塵埃が付着することによつて毛嚢孔が閉塞されてまず面皰がつくられ、これに細菌の侵入が加わつて炎症が誘発されて痤瘡に移行する。炎症高度なものは膿疱化していわゆる膿疱

図 1



状瘡癩を形成する。すなわち端的に言えば膿疱状瘡癩は顔面および背部において脂漏状態を基礎として誘発された多発性毛嚢炎と言える。

瘡癩の根本的原因となる脂漏、すなわち皮脂分泌機能亢進は Wile<sup>1)</sup>らは前記のごとく内分泌腺分泌異常、殊に性腺機能障害により Androgen: Estrogen の比の増加の結果とし、川岸<sup>2)</sup>もこれを確認している。女子においてプロゲステロンの皮脂腺刺激も瘡癩形成に関与していることを Rothman<sup>3)</sup>は指摘し、また Scott および Kalz<sup>4)</sup>らは月経前期に皮脂の分泌の増加することを認めている。近年 Zondeck<sup>4)</sup>の endocrine allergy 説に基く尾島ら<sup>5)</sup>の steroidhormone allergy, なかなくプロゲステン又はその代謝産物であるプレグナンチオールに対するアレルギーで説明され、月経前増悪症候群の一症状と見做されている。

治療として現在行なわれているものに、全身的には Androgen: Estrogen の比の増加に対しては Estrogen を、steroidhormone allergy に対しては Pregnandiol による脱感作を、執拗な膿疱形成にはブドウ球菌トキソイドを、また Estrogen の副作用の現われた時は Vitamin A 剤を使用し、その他 Vitamin B<sub>2</sub> および B<sub>6</sub>も使用されている。

局所的にはまず皮脂の分泌を抑制するためクンメルフェルド氏液のごとき硫黄剤が使用され、サリチル酸およびレゾルシン等が角質溶解剤として

同液中に処方されている。またこれにホモスルファミン、シノミンの Na 塩等が殺菌の目的で添加されることもある。

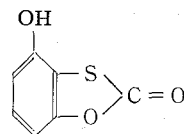
上記の外、原因として胃腸障害、栄養障害等があり、更に樋口は素質を、安田は精神的影響をもあげている。

実際治療にあたって私共は、顔面を清潔に保つことと食餌の撰択について協力せしめた。すなわち石鹸洗顔により皮脂と汚れを除去し、毛嚢孔を閉塞するような化粧品の使用を禁止した。

次に治療に大きな因子をもつ食餌療法であるが、個別的に異なる点もあるが澱粉質、糖分を制限し、できるだけ新鮮な野菜果物を多く摂るよう心掛けさせた。食餌療法を要約すると Vitamin A, C, D を豊富に含み、食塩、脂肪および蛋白に乏しい食品、かつ Na 少なく、K に富んだ食餌を推奨した。

瘡癩の治療は第一に局所療法にあると考えられるが、使用薬剤については前記の原因からも明らかかなように、皮脂の分泌の正常化、角質融解作用および殺菌作用等が望ましい。膿疱状瘡癩では殺菌作用のある薬剤の導入は不可欠のものであり、中村・青木ら<sup>6)</sup>は弗素イオンの殺菌力を利用しイオントフォレーゼにより認むべき成績を取めた。

今回はこの目的に局所塗布剤として E-239 を使用した。E-239 は下のごとき構造式を持つており、Tronnier<sup>7)</sup>により勝れた作用すなわち充血作用、サリチル酸に匹敵する角質溶解作用、脂漏



4-Hydroxy-2-oxobenzoxanthiol

調節作用、抗菌、抗真菌作用が証明されている。これを治療薬としてその適応症を観察したのは Uhlmann<sup>8)</sup>であり、彼は本剤を 0.2% 含有のローションと、0.1% 含有の粉剤の形として使用したが亜鉛を含まない硫化チタンとした。彼の臨床例中尋常性瘡癩は 65 例中 36 例に、酒皰では 27 例中 17

例に、脂漏性湿疹では47例中28例に短期間に著しい症状の改善を認め、又それぞれ22例、6例、15例に長期連用後に認むべき改善のあつたことを報告している。また Eitel<sup>9)</sup> は 0.2% ローション、0.5% チンキ、0.3% 粉剤として尋常性座瘡 265名に使用して、sehr gut 82, gut 136の成績を得ている。

今回提供を受けた薬剤は前記の如く E-239を主剤とし、これに0.25%に Hydrocortison を配合した軟膏型の薬剤である。私共は E-239の作用より専ら膿疱状座瘡を治療対象とした。

全症例45の成績は表1のごとくである。観察例中既往に医療を受けていない者は僅かに12例で、表に示したように何等かの処置をかなり長期間受けている。観察中特に目立つのは症例2, 3, 6, 7, 39は来診前使用した塗布薬によるかなり高度な皮膚炎を合併していたが、本剤塗布により翌日より明らかに軽快し、3~4日遅くとも1週目には発赤、癢痒および浮腫が完全に消失したことである。また特に炎症高度な症例1, 4, 5, 8, 9, 18, 19, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 40, 42も速かに軽快した。皮膚炎の消褪は含有された Hydrocortison の、膿疱の炎症は E-239による根本的な治療作用と Hydrocortison の作用による事は明らかである。また Hexachlorophen の作用のあることも考えられる。

表のごとく効果の判定を第1週、第2週、第3週として経過を追って行なつた。その結果を表示すると表2のごとくであり、第1週は著効なく、やや有効が最も多く36例(80%)を示し、無効2例(4.4%)。第2週は無効なく、有効最も多く31例(68.8%)、やや有効9例(20%)、著効5例(11.1%)。第3週は無効なく、著効最も多く24例(53.3%)、有効19例(42.2%)、やや有効2例(4.4%)であつた。すなわち日を追って著効に近づいて行くのが分る。この状態を図1に頻度曲線により示したが、この推移が明らかに分る。

以上のごとく私共の臨床例では E-239の有効率(著効+有効)は、第3週で95.5%となり、認むべき成績と言える。Tronnier は副作用のな

い、驚くほど良好な皮膚耐薬性を持つている点と美容上も非常に満足すべき条件を満たしている点を強調しているが、私共の使用した E-239は Hydrocortison 含有では Tronnier の使用したものより優ると考えられるし、また良質クリーム状の外観と感触を有しており、不快感を訴えたものはなく、座瘡局所治療剤として興味ある薬剤と考える。

座瘡の局所症状は内部的原因に大きく影響されることは前記のごとくであり、エーザイ研究所鈴木は動物実験的に 0.5% E-239の局所作用は皮脂腺深部まで及び、腺細胞の核の消失、および基底層の断裂を起こすことを認めたが、人体においてもある程度と同様の作用は想像されるが、永久的な効果はもちろん望めない。表2で見ると3週を限度として、著効が多少有効を上廻つてはいるが、著効を取めた群と有効にとどまつた群はほぼ相半ばして二つの型にわかれている。これは頻度曲線に一層明らかに示されている。この有効にとどまつた群には全身療法が望まれるわけである。順調に著効を取めた症例中にも治療を中止すれば再発は見られるものであり、各症例に応じた全身療法を行なつて永久治癒に導くように努めた。

#### おわりに

- 1) E-239を特に膿疱状座瘡45例に試用して、無効例なく、認むべき効果を得た。
- 2) 全症例に副作用なく、使用中止例はなかつた。
- 3) 配合された Hydrocortison の作用で合併していた皮膚炎は速かに消褪した。

(中村教授の御校閲を深謝いたします。)

(本論文要旨は東京女子医科大学々会第112回例会で報告した。)

#### 主要文献

- 1) Weil, et al.: AMA Arch Derm 39 200(1939)
- 2) 川岸悦郎: 日皮会誌 64 463 (1954)
- 3) Rothman et al.: J Invest Derm 22 25(1954)
- 4) Zondeck: J Clin Endocr 16 (7) 965 (1956)
- 5) 尾島信夫: 産と婦 23 1057 (1956)
- 6) 中村敏郎・青木良枝・他: 東女医大誌 31 11 (1962)
- 7) Tronnier, Hogen: Arzneimittel Forschung 8 October (1958)
- 8) Uhlmann, W.J.: Die Medizinische 2 48 (1958)
- 9) Eitel, O.: Medizinische Klinik. Berlin 53 43 (1958)